Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Jena.
(Direktor: Prof. Dr. F. Lommel.)

Ueber den sog. hämolytischen Icterus

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
vorgelegt von

Aron Stolowizki
aus Neswis (Russland)

JUL 22 20

BERN
Buchdruckerei H. Stolz
1915

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von
Professor Dr. Staehelin.

Dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdensoghamol0000vari

Ueber den sog. hämolytischen Icterus.

Seitdem *Minkowski* im Jahre 1900 auf dem XVIII. Kongress für innere Medizin durch seine bekannte Mitteilung « Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion » die Aufmerksamkeit der Aerzte auf den eigenartigen Symptomenkomplex dieser Krankheit erst recht lenkte, fing in der Literatur eine so häufige Berichterstattung aus allen Ländern über derartige Fälle an, dass es den Eindruck hervorruft, es handle sich durchaus um keine allzuseltene Krankheitsform. Es ist deshalb vielleicht nicht uninteressant zu erfahren, warum diese Krankheit den älteren Aerzten wohl ganz unbekannt gewesen ist, denn die Annahme, dass die Krankheit ein Produkt der Neuzeit ist, dürfte wohl unbegründet sein.

Indessen fand *Mosse* in *Henoch's* « Klinik der Unterleibskrankheiten » (Berlin 1856, 2. Bd.) eine Beobachtung von Heusinger, betreffend ein 17jähriges, noch nicht menstruierendes Mädchen mit einer ungeheuren Milzschwellung und einem so auffallend grünen Teint, dass sie es nie wagte, sich mit dem entblössten Gesicht auf der Strasse zu zeigen. Möglich, dass es sich um eine Affektion gehandelt hat, die in das Gebiet des haemolytischen Icterus gehört.

Weitere Hinweise lassen sich in der älteren Literatur nicht finden, obwohl aus der Anamnese eines Falles von *Benjamin* und *Sluka* zu ersehen ist, dass man vor 44 Jahren einen sechsjährigen Knaben mit familiärem haemolytischen Icterus in verschiedenen Kliniken monatelang als grosse Merkwürdigkeit demonstriert hat und *Guizzetti* einen Fall erwähnt, der in den Jahren 1860—1884 in beständiger Behandlung damaliger berühmter (italienischer) Kliniker war.

Henoch's Schilderung scheint also die erste Veröffentlichung des Symptomekomplexes zu sein.

In demselben Jahre (1900), in welchem *Minkowski* über seine Fälle berichtet hatte, machten auch *A. Gilbert, J. Castaigne* und *P. Lereboullett* in der Pariser Société Médicale des hôpitaux Mitteilungen über Beobachtungen solcher Fälle. Es folgten dann zunächst zahlreiche französische Arbeiten, und zwar war es die *Widal*'sche Schule, die sich besonders verdient gemacht hat und die Krankheit auch mit dem Namen Ictér hémolitique bezeichnet hat. Während der letzten Jahre beschäftigt sich aber auch die deutsche medizinische Literatur immer mehr mit dieser vielseitiges Interesse bietenden Krankheit.

Es ist im Verlaufe der letzten 13 Jahre eine grosse Kasuistik zustande gekommen. Leider kam man aber noch immer nicht aus der Kasuistik heraus. Zum Teil erklärt es sich wohl dadurch, dass die Krankheit, obwohl es völlig abgrenzbare typische Formen gibt, doch immer neue Fälle bietet, bei denen verschiedene Abweichungen von der klassischen Form zu beobachten sind, und zwar nicht nur in Bezug auf die untergeordneten Symptome, sondern auch auf solche, die noch unmittelbar vorher als die charakteristischsten und bedeutungsvollsten aufgefasst wurden.

Schuld daran ist auch der Umstand, dass die Pathogenese immer im Bereich des Hypothetischen bleibt und zu neuen Beobachtungen anregt.

Das letztere scheint auch erklärlich zu sein, wenn man bedenkt, dass in der Krankheit ein solcher Faktor vorhanden ist, wie die Milz, die erst selbst erforscht werden muss, bevor sie zur Erklärung anderer Erscheinungen herangezogen werden kann.

Namentlich aber das erstere: die zahlreichen Abweichungen von einer typischen Form, die sehr oft die klinische Abgrenzung von anderen Krankheiten sehr schwer macht, lassen bei den mangelhaften Kenntnissen der Pathogenese überhaupt oft daran zweifeln, ob es sich hier um eine Krankheit sui generis handelt. Mit dieser Frage hat sich die Literatur auffallend wenig befasst. *Lommel* hat in der deutschen Literatur als einer der ersten auf die Notwendigkeit dieser Prüfung besonders nachdrücklich hingewiesen und auf Grund seiner Fälle gezeigt, wie schwer manchmal die Abgrenzung von anderen Krankheitsformen ist.

Meine Aufgabe soll es nun sein, auf Grund der Literatur und eigener einschlägiger Fälle, die Frage näher zu prüfen, ob der haemolytische Icterus, insbesondere bei den atypischen Fällen, pathognomonische Symptome aufweist, die eine sichere klinische Abgrenzung von ähnlichen Symptomenkomplexen bei anderen Krankheiten ermöglichen könnten.

Ferner möchte ich hier auf Grund der grossen, bis jetzt gesammelten Kasuistik und der eigenen Fälle den Versuch machen, eine möglichst erschöpfende Schilderung der Affektion zu unternehmen und namentlich auf die Differenzialdiagnose und Therapie, die bis jetzt in der Literatur sehr vernachlässigt wurden, näher einzugehen.

Schliesslich sollen die verschiedenen Ansichten über die Pathogenese und die bis jetzt gemachten pathologischen Erfahrungen vergleichend zusammengestellt und unter Berücksichtigung der neuen Erfahrungen kritisch besprochen werden.

Die beiden von manchen Autoren prinzipiell unterscheidbaren Formen: die des familiären und die des erworbenen haemolytischen Icterus bieten so viel Gemeinsames, dass ich sie zunächst gemeinsam betrachten möchte, um erst später auf die Frage ihrer Abgrenzung einzugehen.

Ich möchte nun meine Fälle, die in gewissen Beziehungen besonderes Interesse bieten, folgen lassen.

Fall I.

E. I., 31 Jahre alt, Lehrer; Eltern sind gesund und nie icterisch gewesen, ebenso 6 Brüder. Von einer vererbten Krankheit ist nichts bekannt. Geschlechtsinfektionen entschieden verneint, ebenso Alkoholabusus.

Als Kind etwas blutarm, aber sonst gesund. Das Laufen und Sprechen rechtzeitig gelernt. Von Infektionskrankheiten will Pat. nur Masern überstanden haben. Mit 8 Jahren erkrankte er plötzlich an Icterus mit Leibschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Seit dieser Zeit besteht dauernd leichte icterische Verfärbung der Haut und besonders der Augen. Pat. beobachtete an sich, dass nach psychischen Erregungen und besonders nach Aerger der Icterus sich steigert. Dauernd Müdigkeit.

Im Sommer 1906 plötzlich Schüttelfrost, hohes Fieber, intensive Gelbsucht; der Arzt stellte eine hochgradige Schwellung der Milz und eine geringe Schwellung der Leber fest. Das Fieber dauerte in mässigen Grenzen 4 Wochen lang; es bestand dabei auch *Hautjucken.* 6 Wochen musste Pat. bettlägerig bleiben. Die Schwellung der Milz und Leber ging dann bedeutend zurück,

ebenso der Icterus. Pat. fühlte sich aber dauernd erschöpft und konnte nur mit grosser Mühe seine Arbeit verrichten. Im Jahre 1908 suchte Pat. die Nervenklinik auf, wo er wegen Kopfschmerz, gelegentlichen Halluzinationen und Schwindelgefühl auf Neurasthenie behandelt wurde. Nach sechswöchigem Aufenthalt wurde er gebessert entlassen.

Seit 1906 kommt es immer im Herbst, manchmal aber auch im Frühling regelmässig zur gesteigerten Gelbsucht, grösseren Anschwellung der Milz, vollständiger Appetitlosigkeit, heftigen Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und fast vollständiger Arbeitsunfähigkeit. Während der letzten Zeit fühlte sich Pat. besonders schlecht und sehr matt; der Appetit lässt merklich nach und es stellten sich starke Kopfschmerzen ein, die so stark wie nie zuvor waren und besonders die linke Kopfseite einnehmen; ferner hat Pat. Druckempfindung in der Leber, besonders aber in der Milzgegend. Bisweilen stellten sich Atembeschwerden, besonders beim Steigen und beschleunigtem Gehen, ein.

Der Urin sehe immer wie «Bayrisches Bier» aus, die Farbe des Stuhls soll normal (braun) sein.

Pat. ist verheiratet. Die von ihm vorgeführten 2 Kinder sind nicht icterisch. Das eine Kind zeigt mehrfache Drüsenschwellungen; eine Drüse ist in Vereiterung begriffen.

In die Poliklinik ist Pat. am 17. November 1913 zur Behandlung gekommen.

Status. Grazil gebauter junger Mann in ziemlich gutem Ernährungszustande. Gelbgrünliche Verfärbung der Haut; besonders deutlich an den Skleren. Keine Kratzeffekte, keine Exantheme, keine Oedeme, keine verdächtigen Hautnarben.

Die Tonsillen sind nicht hypertrophisch und nur gering gerötet. Drüsen in Nacken und Kieferwinkel sind nicht zu fühlen.

Lungen o. B.

Herz. Ueber der Mitralis und Aorta, aber auch über der Tricuspidalis hört man ein leises systolisches Geräusch. Sonst o. B.

Leber. Der untere Leberrand liegt etwa 2 Querfinger breit unter der 12. Rippe. Die Oberfläche ist glatt.

Milz ist stark vergrössert und reicht etwa bis zur Höhe des Nabels (nach ein paar Wochen 3 Querfinger breit unterhalb des Nabels; der rechte Rand bis zur Medianlinie).

Im übrigen ist das Abdomen weich; kein Ascites.

Puls regelmässig, 86 Schläge pro Minute.

Urin bierbraun, Alb. —, Sacch. —, Bilirubin —, Urobilinogen +, Urobilin +.

Hämoglobingehalt 43 %.

Das Blutbild zeigt eine Leukopenie und Lymphocytose.

Erythrocyten 3,400,000.

Leucocyten 3,800.

Lymphocyten 58 %.

Resistenz der roten Blutkörperchen 0,6 —
0,58 —
0,56 —
0,54 —
0,52 —
0,5 +

Färbeindex kleiner als 1.

Morphologisches Blutbild:

Anisocytose.
Leichte Poikilocytose.
Polychromatophilie.
Vereinzelte Erythroblasten.

Blutbefund vom 2. 12. 1913:

Erythrocyten 3,800,000,
weisse Blutkörperchen 5,700.

Am 12. 12. 1913:

Sehr zahlreiche und deutlich ausgebildete «Granula filamentosa», sonst wie oben.

Am 4. 2. 1914:

rote Blutkörperchen 2,500,000,
weisse » 7,600.
(Verdauungsleucocytose)
Hämoglobin 55 %.
Färbeindex ca. 1.

Blutserum:

Urobilinogen (Ehrlich) —
Urobilin (spektroskopisch) —.
Bilirubin +.
Wassermann —.
Resistenz der roten Blutkörperchen 0,6 —
0,58 —
0,56 —
0,54 + (H₁.)
0,52 + usw.
Autoagglutination im eigenen Serum —.
Hämolysenhemmende Wirkung des eigenen Serums —.

Spätere häufige Untersuchungen ergaben immer Resultate, die sich von obigen nicht wesentlich unterschieden.

Im Juni ist der Pat. der chirurgischen Klinik in Jena zwecks Splenectomie überwiesen worden Leider sind mir die Aufzeichnungen über den histologischen Befund der Milz und die späteren hämatologischen Befunde beim Kriegsausbruche verloren gegangen, so dass ich über die Resultate der Operation nur folgendes mitteilen kann: Zirka eine Woche nach der Operation war das subjektive Befinden des Pat. sehr gut; die icterische Verfärbung der

Sclera war nur noch kaum angedeutet; im Harn Spuren von Urobilin; die Blutuntersuchung ergab eine bedeutende Polycythämie; morphologisch — die früheren Abnormitäten, aber in etwas vermindertem Masse. *Die Resistenz der Erythrocyten war aber immer noch vermindert.* Vom späteren Zustande des Pat. kann ich nur berichten, dass er sich immer wohler fühlte.

Fall II.

Frl. M. Z., 25 Jahre alt, Verkäuferin. (Bericht des behandelnden Arztes.) Vater an Tuberkulose gestorben, Mutter gesund, Bruder war chronisch nervenleidend (Ataxie). Nach einem Jahre an Meningitis gestorben. Zwei Schwestern leben und sind gesund.

Als Kind skrophulös, Gelenkrheumatismus, sonst immer gesund gewesen.

Menstruiert hat Pat. bis jetzt im ganzen nur zweimal. Seit einigen Jahren Kopfschmerzen und Mattigkeit.

Will nie anfallsweise Verschlimmerungen des Zustandes gehabt haben. Will auch nie gelb gewesen sein.

Status. Grazile Person in schlechtem Ernährungszustande. Sclerae leicht icterisch, keine Oedeme, keine Drüsenschwellungen.

Lunge o. B.

Herz o. B.

Milz sehr stark vergrössert und druckempfindlich.

Anschwellung des linken Leberlappens mit Druckempfindlichkeit desselben.

Sternum und der untere Teil der Wirbelsäule druckempfindlich.

Uterus schlecht entwickelt.

Blutbefund vom 5. 6. 1913:

Hgl. 83 %.

Weisse 2,900.

Rote 4,300,000.

Blutpräparat o. B.

Lymphocyten: grosse 11 %, kleine 6 %, grosse Mononucleäre 2,8 %.

Leucocyten polymorph. 57,5 %, eosin. 15,5 %.

Uebergangszellen 1,9 %.

Mastzellen 1,6 %.

Myelocyten: neutr. 1,2 %, eosin. 0,2 %.

Wassermann —.

Nach kurzer Zeit:

Leucocyten: neutr. 61 %, eosin. 4 %, bas. —.

Lymphocyten: grosse 4 %, kleine 22 %.

Uebergangszellen 1 %.

Myelocyten: neutr. 2 %, eosin. 2 %, bas. 1 %.

Am 7. 2. 1914:

Urin: Alb. —, Sacch. —, Bilirubin (auch nach Gmelin-Rosenbach) —, Urobilin —, Urobilinogen —.

Morphol. Bef.: Vereinzelte Erythroblasten und Anisocytose. Sonst nichts Abnormes nachweisbar.

Am 11. 2. 1914:

Urin: Urobilin + (deutlich), Urobilinogen +.

Resistenz der Erythrocyten. (100 % Aufschwemmung.)

Von abwärts bis auf 0,36 % Hämolyse; bei 0,38 % — Spur; bei 0,4 % schon keine.

Also eine stark erhöhte Resistenz!

Welche Momente sind nun zur Stellung der Diagnose eines hämolytischen Icterus in unseren Fällen und im allgemeinen massgebend? Zur Beantwortung dieser Frage wolllen wir vorerst auf die bis jetzt aufgestellte Symptomathologie eingehen, umsomehr, als sie zum Teil noch nicht genügend bekannt ist. Dabei soll auch die Technik der Untersuchungsmethoden beschrieben werden, insofern dieselben noch keinen genügenden Eingang in die klinische Diagnostik gefunden haben.

Die wichtigsten Symptome, die den franzözischen Autoren nach zur Stellung der Diagnose zum Teil als conditio sine qua non aufgestellt worden sind, wären die folgenden:

1. Verminderte Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen.

2. Anämie (mit gewissen typischen morphologischen Alterationen der Erythrocyten, vor allem die sogenannte « substantia filamentosa »).

3. Bestimmte Agglutinationserscheinungen der Erythrocyten.

Ferner folgen die klinischen Kardinalsymptome:

a) acholurischer Icterus,
b) Urobilinurie,
c) Splenomegalie,
d) typische Krisen,
e) klinische Anämieerscheinungen.

1. Verminderte Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen.

Das Studium der Resistenz der roten Blutkörperchen — von den Franzosen kurz « fragilité globulaire » genannt — war in den letzten Jahren sehr oft der Gegenstand von Untersuchungen. Bei allen möglichen, ihrer Pathogenese nach noch unklaren Krankheitsbildern, suchte man die Resistenzprüfungen zu verwerten.

Die Resultate, die die betreffenden Versuche ergeben haben, sind aber im Vergleich mit der darauf verwandten Arbeit und mit den Erwartungen, die man an sie geknüpft hat, gering, und die Resistenzbestimmung hat als allgemeine klinische Methode keine weitgehende Vermehrung gefunden. Das ist begreiflich, weil das Wesen der Resistenz noch nicht genügend geklärt worden ist und die Erforschung des Resistenzproblems noch in den Anfängen steht.* Auf die Resistenzverminderung beim hämolytischen Icterus haben zuerst *Widal* und *Chauffard* die Aufmerksamkeit gelenkt, und es ist seitdem zur Pflicht geworden, in jedem Falle von wahrscheinlichem hämolytischen Icterus die Resistenz zu prüfen. Es zeigte sich auch tatsächlich, dass in sehr vielen Fällen die Resistenz herabgesetzt ist. Man könnte wohl sagen, dass für die klinische Diagnostik die Resistenzbestimmung bis jetzt einen anwendbaren Nutzen eigentlich nur bei dem hämolytischen Icterus gebracht hat. Von französischer Seite ist dann diese Erscheinung als das pathognomonische Symptom des hämolytischen Icterus erklärt worden, und zwar, wie wir später sehen werden, von ausschliesslicher und primärer pathogenetischer Bedeutung. Ob aber das Vorhandensein dieses kardinalen Symptoms zweifellos eine conditio sine qua non für die Diagnose des hämolytischen Icterus ist, darf wohl noch diskutiert werden.

Es sind sichere Fälle von hämolytischem Icterus bekannt geworden, wo keine Resistenzherabsetzung festzustellen war (Lommel, Hijmans van der Berg u. a.).

Diese Fälle, die man jedenfalls als Ausnahmen bezeichnen kann, gehören meist zu der später zu besprechenden *erworbenen* Form. Bei der Hauptform, dem familiären hämolytischen Icterus, sind diese Ausnahmen noch bedeutend seltener.

Auch in meinem Fall II (erworben) lässt sich keine Herabsetzung, sondern sogar eine Erhöhung der Resistenz nachweisen. Wohl können diese Ausnahmen die Regel nicht erschüttern, dass nämlich die Resistenzverminderung ein sehr häufiges Symptom des hämolitischen Icterus und für denselben von grosser diagnostischer Bedeutung ist. Wohl aber darf man in Anbetracht dieser Fälle den von *Lommel* aufgestellten Satz anerkennen, *dass*

*) *Isaak,* Ueber die Resistenz usw. Schmidt's Jahrbücher 1911, Bd. 310, Heft 2.

es sichere hämolytische Icterusfälle ohne Resistenzverminderung gibt. Dass es von grosser Bedeutung in Bezug auf die französischen Theorien der Pathogenese ist, soll an anderer Stelle ausgeführt werden.

Bekanntlich bezieht sich die Methode der Resistenzbestimmung nicht nur auf das Verhalten der Erythrocyten verdünnten Kochsalzlösungen gegenüber, sondern auch andern hämolytischen Substanzen. Beim hämolytischen Icterus werden die Prüfungen ausser mit Kochsalzlösungen auch noch mit Saponin und anderen Reagenzien gemacht. Man findet dann aber gar keine konstanten Resultate mehr. So z. B. beim spezifischen hämolytischen Serum (Menschenblut- und Kaninchenambozeptor- und Caviakomplement: Versuche von *Pel*) lässt sich keine Resistenzabnahme feststellen; bei einem spezifischen hämolytischen Immunserum, dem gegenüber die Blutkörperchen gesunder Menschen stets die gleiche Resistenz zeigten, liess sich merkwürdigerweise *eine starke Erhöhung* der maximalen Resistenz feststellen (Peyton Rous).

Die Resistenzprüfungen in den hier vorliegenden Fällen sind deshalb nur mit Kochsalzlösungen gemacht worden. Es ist hier auch nur diese osmotische hypotonische Resistenzabnahme immer gemeint, wenn schlechthin über Resistenzabnahme gesprochen wird.

Die Technik der vorliegenden Untersuchungen, die unter persönlicher Leitung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. Lommel, vorgenommen worden sind, ist der Hauptsache nach die für den klinischen Gebrauch vereinfachte Methodik *Hamburgers.*

Es wird eine Anzahl kleiner Reagenzröhrchen mit je 2 cbcm Kochsalzlösung in destilliertem Wasser vorbereitet, und zwar so, dass ausgehend von einer Konzentration von 0,6 % sich jede von der unmittelbar vorangehenden Kochsalzlösung um je 0,02 % unterscheidet.

Es wird sonst meist mittelst eines Tropfverfahrens gemacht. Das hat aber manche Nachteile, da es wohl kaum möglich ist, auch mittelst zpeziell konstruierter Tropfpipette, wie es bei *Roth* angegeben ist, ganz gleich grosse Tropfen zu bekommen, und ausserdem die Zählung der vielen Tropfen für manchen recht schwierig ist.

Bei unseren Versuchen ist es auf die Weise gemacht worden, dass aus einer Bürette ein bestimmtes Quantum destillierten Wassers entnommen, aus einer andern ein bestimmtes Quantum 1 %iger Kochsalzlösung hinzugesetzt wurde.

Das Blut entnahmen wir den Patienten meist morgens mittelst Venaepunktio. Nach kurzem Stehenlassen wird die sich oben im Röhrchen bildende fibrinfreie Schicht abgesogen und möglichst kurz zentrifugiert; die sedimentierten roten Blutkörperchen werden dann gewaschen und so eine 100 %ige Aufschwemmung gewaschener Erythrocyten vorbereitet.

Von dieser Aufschwemmung wird nun mittelst einer Pipette, wie sie dem Sahlischen Hämometer beigegeben ist, je 20 cbmm Blut in jedes Röhrchen gebracht und gut durchgeschüttelt.

Viel bequemer ist es, statt zu schütteln, die gleichmässige Verteilung der Erythrocyten in der Lösung durch vorsichtiges Blasen durch eine in die Lösung bis nach unten getauchte Pipette zu erzielen.

Die Röhrchen werden dann ruhig hingestellt.

Nach kurzer Zeit (meist ½—1 Stunde) macht sich dann der Anfang der Haemolyse durch rote Verfärbung der obenstehenden Flüssigkeit bemerkbar.

Um nicht zu lange zu warten und um sich zu vergewissern, dass in den wasserklar gebliebenen Lösungen auch keine Hämolyse eintreten wird, werden die betreffenden Lösungen zentrifugiert.

Von besonderer Bedeutung soll es nach der *Widal*'schen Schule sein, ob man zur Untersuchung auf osmotische Resistenz frisches unverändertes Blut benutzt oder durch Defibrinieren gewonnene isolierte rote Blutkörperchen. Die Untersuchungsresultate sollen dann beim hämolytischen Icterus sehr verschieden ausfallen können in dem Sinne, dass die Resistenz bei Untersuchung der isolierten Erythrocyten eine bedeutend geringere ist, als bei Verwendung des Gesamtblutes.

Wir benutzten für unsere Untersuchungen isolierte Erythrocyten und mussten demnach eine besonders starke Resistenzabnahme erwarten.

Ferner sind sich fast alle Autoren darüber einig, dass man zweckmässig *gewaschene* Erythrocyten zur Resistenzbestimmung

verwendet, um schädliche Einflüsse von Plasma und Serum auszuschalten. (Die einzige entgegengesetzte Beobachtung bei *Pel:* in zwei Fällen Resistenzabnahme bei gewaschenen geringer als sonst). Wir haben deshalb gewaschene Erythrocyten benutzt.

Noch zu bemerken ist, dass wir bemüht waren, die Untersuchung möglichst bald zu machen, da die roten Blutkörperchen von Tag zu Tag leichter auflösbar werden, um so mehr, als beim hämolytischen Icterus auch ohne dem eine gesteigerte mechanische Lädirbarkeit der Erythrocyten zu bestehen scheint (Roth, v. Krannhals u. a.).

Die Resultate unserer Untersuchungen waren nun die folgenden:

Im Falle I. Bei der ersten Untersuchung war noch Hämolyse bei 0,5 zu verzeichnen, bei 0,52 aber keine. Nach 3 Monaten bei der zweiten Untersuchung — war Hämolyse erst bei 0,52 zu verzeichnen; bei 0,54 kaum angedeutet, bei 0,56 garnicht mehr; beide Male also eine verminderte Resistenz, und zwar bei der zweiten Untersuchung, wo sich Patient schlechter als zuvor fühlte, niedriger als bei der ersten.

Im Falle II. Von unten bis auf 0,36 % hinauf Hämolyse; bei 0,38 % — Spur, bei 0,4 schon keine. Also eine stark erhöhte Resistenz.

Dieser unser Fall zeigt nun wiederum, wie ich betonen möchte, und zwar im Anschluss an eine nicht unbeträchtliche Reihe anderer Fälle (Lommel, Hijman v. d. Bergh u. a.), *dass die Resistenzverminderung keine conditio sine qua non für die Diagnose des hämolytischen Icterus ist.*

2. Anämie. Morphologische Blutbefunde.

Ebenso wie die Resistenzbestimmung, soll auch der morphologische Blutbefund bei der Stellung der Diagnose von hämolytischem Icterus von ausschlaggebender Bedeutung sein. Es soll sogar manchen französischen Autoren nach schon aus dem morphologischen Blutbefunde allein die Diagnose des hämolytischen Icterus zu stellen ebenso möglich sein, wie es z. B. bei perniziöser Anämie der Fall ist.

Es ist hier also die Frage zu prüfen, ob es tatsächlich ein für den hämolytischen Icterus ganz typisches morphologisches Blutbild gibt.

Die meisten Fälle von hämolytischem Icterus werden von Anämie begleitet, wobei die pathogenetische Stellung dieser Anämie noch keinesfalls geklärt ist. Bei Vorhandensein von Anämie müssen natürlich gewisse Veränderungen des morphologischen Blutbildes regelmässig nachweisbar sein. Solange aber dieser regelmässige Befund nur den Zeichen der Anämie entspricht, sollte man wohl nicht von einem für den hämolytischen Icterus typischen Blutbilde sprechen, um so mehr, als die Anämie durchaus kein absolut konstantes Symptom dieser Krankheit ist und ausserdem auch in ihrem Grade sehr variabel ist. Es wäre vielmehr nachzuweisen, dass es sich entweder um eine ganz besondere, und zwar für den hämolytischen Icterus spezifische Form der Anämie handelt, oder aber, dass die, als typisch angesprochenen Zeichen des abnormen Blutbildes von der Anämie als solchen unabhängig sind und auch zu solchen Zeiten oder bei solchen Patienten nachweisbar sind, wo keine entsprechend starke Anämie vorzufinden ist.

Wenn wir zur Prüfung dieser Frage eine recht grosse Anzahl von Fällen aus der Literatur und unsere eigenen vor uns vorbeiziehen lassen, so fällt zunächst die grosse Mannigfaltigkeit in Bezug auf die Stärke der Anämie auf.

Es gibt Patienten, die gar keine Anämie aufweisen und demgemäss gar keine Anomalie der Formbestandteile im Blute nachweisen lassen (z. B. alle 5 Fälle Minkowski's).

Dann gibt's wieder eine grössere Anzahl von Fällen, wo die Anämie eine ganz unbedeutende ist (z. B. zwei Fälle von Krannhals, mein Fall II u. a.).

Das Blutbild entspricht dann im wesentlichen der Stärke der Anämie, dabei finden wir aber auch eine unverhältnismässige Polychromatophilie, viele vital färbbare granulierte Erythrocyten und Anisocytose.

Es folgt dann die Mehrzahl der Patienten, die eine mittelhochgradige Anämie aufweisen, dabei aber wiederum ein unverhältnismässiges Ueberwiegen der eben genannten Formen + Erythroblasten.

Endlich gibt's in einzelnen Fällen ausserordentlich hochgradige Anämien, die schliesslich das Bild der perniziösen vortäuschen können, sodass *Chalier* sogar eine « forme anémie pernicieuse » des erworbenen hämolytischen Icterus aufgestellt hat und *Gilbert* und *Emile-Weil** über familiäre perniziöse Anämie berichtet haben (*Renau,* Surmont,* Micheli, Lommel* u. a.).

Das Blutbild entspricht aber auch hier nicht ganz dem der perniz. Anämie, und zwar im Sinne des ungewöhnlichen Ueberwiegens der genannten Zeichen (immer viel kernhaltige Erythrocyten etc.; nach Lommel sehr viel Myeloblasten).

Wir sehen also, dass die Anämie bei verschiedenen Patienten sehr verschieden ist, aber auch bei ein und demselben Patienten ist die Anämie nicht konstant; manche zeigen dauernd eine leichte oder meist mittelschwere Anämie; andere werden nur zur Zeit der Anfälle anämisch und erholen sich dann sehr schnell bis zu normalen Blutwerten.

Diese Mannigfaltigkeit lässt sich schlecht mit dem Begriffe der Spezifität vereinigen. Wir sehen aber, dass neben Mannigfaltigkeit gewisse übereinstimmende Zeichen bei den verschieden schweren Formen bestehen. So finden wir bei der ganz leichten Form eine Polychromatophilie und Anisocytose ebenso wie zahlreiche vital färbbare r. Bl., die der Intensität der Anämie gar nicht entsprechen; ebenso bestehen bei mittelschweren Anämien unverhältnismässig starke Regenerationserscheinungen, bei Patienten, die sich von der Anämie zeitweise bis zu normalen Blutwerten erholten, finden sich dann noch dieselben Zeichen beständig starker Regeneration.*

Diese zweifellos in den meisten Fällen vorhandenen Abnormitäten, die dem Blutbilde bei dem hämolytischen Icterus ein besonderes Gepräge zu verleihen scheinen, möchte ich nun neben einigen anderen bemerkenswerten Momenten etwas näher besprechen.

Vor allem sind es:

a) die Polychromasie nebst anderen Zeichen der Blutregeneration,
b) sehr zahlreiche, vital färbbare Erythrocyten (« substantia granulo-filamentosa »),
c) Anisocytose (vorwiegend Microcytose).

*) cit. nach *Naegeli,* Blutkrankheiten, II. Auflage, p. 374 ff.

Diese drei Erscheinungen sollen in besonders hohem Grade typisch sein (Chauffard, Gantier, Troisier, Brulé, Weber und Domer u. a.).*

ad a) In meinen Fällen ist die Polychromasie sehr gering (Fall I) oder kaum angedeutet (Fall II), sonst berichten manche Autoren über sehr ausgedehnte Polychromasie. *Roth* z. B. fand bei einer ziemlich leichten Anämie (Hämoglobin 72 %, Erythrocyten 3,500,000, Färbeindex 1) beinahe $^1/_5$ der roten Blutkörperchen mit dem charakteristischen graublauen Farbenton. In einem solchen extremen Grade wird es bei anderen Anämien mit hochgradigster Blutregeneration kaum einmal beobachtet. In anderen Fällen aber ist die Polychromasie nur in ganz vereinzelten Blutkörperchen zu finden (z. B. die Fälle von Pel). Es sind aber auch sichere Fälle bekannt, wo gar keine zu finden sind (*v. Stejskal*) oder nur bei Krisen (*Ignatowski*). Jedenfalls scheint es zweifellos zu sein, dass die unverhältnismässige Polychromasie eine eigenartige Erscheinung im Blutbilde des hämolytischen Icterus ist.

ad b) Besonders grossen Wert beim hämolytischen Icterus hat den sogenannten «hématies granuleuses» die *Widal*'sche Schule zugeschrieben. Diese bei vitaler Färbung mit Brillant-Kresylblau oder polychromen Methylenblau färbbaren — in ihrem Protoplasma Netz- oder fadenförmige Gebilde aufweisende — roten Blutkörperchen sollen direkt eine pathognomonische Bedeutung für den hämolytischen Icterus haben und sollen von den «hématies granuleuses basophiles» bei Bleikranken u. a. streng unterschieden sein. Ob der Unterschied tatsächlich prinzipiell ist, lässt sich zurzeit noch nicht entscheiden. Die Bedeutung dieser «substantia granulo-filamentosa» (Cesaris-Dehmel) ist von anderen Autoren insofern sehr eingeschränkt worden, als man es wahrscheinlich machte, dass es sich um keine Granula handle, sondern um eine durch den Farbstoff bedingte Ausfällung in den polychromatophylen Zellen. Es ist also diese Erscheinung mit der Polychromasie identifiziert worden. Kurz erwähnen möchte ich noch, dass auch im normalen Blut diese Erythrocyten (bis 3 %) vorkommen können. In unseren Fällen lassen sich, wie in den meisten anderen, diese «hématies granuleuses» recht zahlreich

*) Literatur bei *Naegeli*, l. c.

nachweisen. Es scheinen aber auch sichere Fälle, und zwar keine allzu seltene vorzuliegen, wo keine zu finden sind (z. B. Hijmans van der Bergh, Micheli, Sobrazes, Stejskal).

ad c) Ein ebenso häufiger Befund, aber auch nicht ohne Ausnahmen, ist die *Mikrocytose,* zuerst von Chauffard entdeckt. Es wird wohl die Bezeichnung Anisocytose eher am Platze sein, da man neben den Mikrocyten auch noch Makrocyten findet, die beinahe die Grösse eines Megalocyten erreichen. So fand Krannhals sogar Erythrocyten von 12 μ. Im Durchschnitt sind jedoch die Erythrocyten beim hämolytischen Icterus kleiner als normal. Chauffard fand erheblich herabgesetzte Werte, z. B. 5,89, 6,41 gegenüber 7,5 normal. Ebenso fanden Brulé und Le Gendre 5,85. Es soll hier nur kurz erwähnt werden, dass die Mikrocytose bei erworbenem hämolytischem Icterus oft fehlt. Auffallend ist es, dass trotz der Mikrocytose der *Färbeindex* in zahlreichen Fällen ungefähr normal bleibt (unser Fall I) oder nur mässig sich erniedrigt, in anderen sogar deutlich erhöht ist.

Die Ursache wird wohl nach *Naegeli* die ungewöhnlich reichliche Anwesenheit junger polychromatischer Blutelemente (meist Makrocyten) sein.

Auch vereinzelte Normoblasten sind sehr oft nachweisbar; zu Zeiten starker Regeneration nach einem Anfall sind sie zahlreich, und auch von wenigen Megaloblasten begleitet. Die Zahl der Blutkörperchen ist gewöhnlich hoch.

Alle diese Erscheinungen, die die Spezifität des Blutbildes in hohem Masse bedingen sollen, sind *die Zeichen starker Regeneration.*

Diese Erscheinungen der Regeneration sind auch dann bei Patienten mit hämolytischem Icterus nachweisbar, wenn sie sich zu normalen Blutwerten erholen (Naegeli). Sie dürften wohl auch mit Recht als typisch für die hämolytische Anämie angesprochen werden. Es ist also dann vielleicht berechtigt, den Satz aufzustellen, *dass nur auf Regenerationszeichen im Blutbilde zu fahnden ist bei der Stellung der Diagnose des hämolytischen Icterus.*

Es würde dann auch nicht mehr in Verlegenheit bringen, wenn im einzelnen Fall dies oder jenes »pathognomonische« Zeichen fehlte! Dann wird den Diagnostiker auch nicht ein Fall

in Verlegenheit bringen, wie er von *Mosse* berichtet wird, wo dauernd 6—8 Mill. Erythrocyten und über 100 % Hmglb. bestanden, so dass man glauben konnte, es handle sich um eine Polycythaemia megalosplenica.

Was endlich das Verhalten der weissen Blutkörperchen anbetrifft, so sind sie in den anfallsfreien Stadien ziemlich normal (unser Fall I); atypische Formen wie Myelocyten finden sich gelegentlich (Fall II). Lommel weist noch auf eine sehr auffallende Erscheinung hin, die in der Symptomatologie des hämolytischen Icterus bisher nicht erwähnt worden ist; das ist nämlich das ausserordentliche Uebergewicht der Myeloblasten in einem seiner Fälle. Diese schwere Veränderung des Leucocytenbildes bestand auf der Höhe der Krankheit und verschwand später sehr schnell.

In Zeiten von « crises hémolytiques » liess sich französischen Autoren nach eine abnorm starke Leucocytose nachweisen (bis 40 und 50,000!) mit ziemlich viel neutrophilen Myelocyten. Auch nach den Anfällen bleibt oft eine leichtere Leucocytose bestehen. Nur in einzelnen Fällen ist eine dauernde Leucocytose beobachtet worden (Weber und Domer).

Diese zeitweise Vermehrung der Leucocyten darf man wohl mit den anderen Erscheinungen einheitlich auffassen, indem man die Vermutung *Roth*'s teilt, dass « derjenige Reiz, der, aus den Zeichen konstanter intensiver Blutregeneration zu schliessen, fortwährend auf das erythropoetische System wirkt, auch auf das myeloische System irradiere ».

Den Gegenstand weiterer eingehender Untersuchungen bildete beim hämolytischen Icterus dann auch das *Blutserum* der Kranken.

Die *Farbe* des Blutserums scheint in allen Fällen, ebenso wie in unseren, deutlich dunkelgelb bis gelbgrünlich zu sein. Durch chemische Untersuchungen lässt es sich nicht schwer nachweisen, dass die Farbe auf Gallenfarbstoff, und zwar *Bilirubin* beruht, wie es auch bei unseren Fällen war. Ganz besonders auffallend ist es aber, dass man im Blutserum trotz der hochgradigen Urobilinurie, wie z. B. in unseren Fällen, weder Urobilinnogen noch Urobilin nachweisen kann. Dass Urobilin im Blutserum vorkommen kann, unterliegt keinem Zweifel (Croup. Pneumornie und perniz. Anämie), ebensowenig dass es im nor-

malen Blut fehlt. Manche Autoren, wie z. B. Huber, wollen übrigens fast in allen Fällen von Urobilinurie auch im Blute Urobilin nachgewiesen haben; anderen, und zwar der Mehrzahl, gelingt es nur ausnahmsweise (Meyer Betz); uns gelang es nie. Der Versuch der Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung soll an anderer Stelle unternommen werden.

Die Untersuchung auf hämolytische und hämolysenhemmende Eigenschaften, Agglutinationserscheinungen, ferner auf Verminderung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen anderer Individuen durch vorherige Einwirkung des Serums vom Patienten mit hämolytischem Icterus ergaben ganz widersprechende Resultate, sodass ich nur vollständigkeitshalber sie hier erwähne.

Es folgen nun die in der Einleitung aufgezählten

Klinische Kardinalsymptome.

a) Die *icterische* Verfärbung der Haut und Schleimhäute ist bei den verschiedenen Kranken und auch beim selben Patienten zu verschiedenen Zeiten höchst variabel. Manchmal ist sie so unbedeutend, dass die Patienten und deren Umgebung sie nicht einmal als Schönheitsfehler merken. Wollte man diese Fälle doch als icterisch ansprechen, so würde man den Icterus als ein ganz konstantes Symptom bezeichnen können. Die einzige Ausnahme scheint der Fall von Chauffard und Trousier zu sein. Aber auch in Fällen kaum angedeuteter icterischer Verfärbung kann der Icterus zeitweise sehr intensiv werden, namentlich bei den «crises hémolytiques,» aber auch nach verschiedenen anderen Anlässen. So zeigt unser Fall II nur an den Skleren eine so leichte Verfärbung, dass nur ein geübtes Auge sie sicher erkennen kann; bei unserem Fall I ist die dauernde leichte icterische Verfärbung eigentlich nur durch den gelblichen Ton der Skleren etwas auffallend; der Patient merkte aber selber, dass nach psychischen Erregungen und besonders nach Aerger der Icterus sich sehr steigerte. Diese Erscheinung (Icterus ex emotione) wird bekanntlich auch beim einfachen Stauungsicterus von altersher beobachtet. Die Anlässe zur Steigerung des Icterus können aber beim hämolytischen Icterus die verschiedensten anderen sein,

so z. B. körperliche und geistige Anstrengungen, wenn auch ziemlich leichte, ferner Erkältungen und beachtenswerterweise auch Diätfehler und Alkoholgenuss. Es scheint ferner, dass vielen Patienten gewisse individuelle Anlässe zur Steigerung ihres Icterus eigen sind, obwohl es auch bestimmte Momente von allgemein schädigender Bedeutung zu geben scheint (Aerger etc.). Zu Zeiten der Krisen kann sich der Icterus bis zum höchsten Grade steigern, wie wir es sonst z. B. bei Cholelithiasisanfällen zu sehen bekommen.

Von den anderen Formen der Gelbsucht unterscheidet sich der Icterus bei unseren Kranken durch verschiedene wichtige Eigenschaften:

Wir finden hier wohl niemals Bradykardie; Pruritus cutaneus ist eine grosse Seltenheit (v. Krannhals, 1 Fall; in seiner Zusammenstellung von 26 Fällen 4 solche, aber zum Teil ganz atypische Fälle), die vielleicht auf das manchmal vorkommende Zusammentreffen mit Cholelithiasis (Blum) oder auf zufällige Hautaffektionen zurückzuführen ist. Bei unserem Patienten (Fall I) bestand Hautjucken nur einmal während eines fieberhaften Anfalles mit *Leberschwellung*.

Es fehlen eben die Erscheinungen, die beim Stauungsicterus wohl durch die gallensauren Salze bedingt werden.

Ferner ist der Stuhl dieser Patienten *nie acholisch* und enthält, wie die Untersuchungen von Eppinger und unsere Untersuchungen im Falle II gezeigt haben, viel Urobilinogen; nach *Roth* soll der Stuhl auch viel Sterkobilin enthalten. Einen Fall mit entfärbtem Stuhl finden wir in der Zusammenstellung der 26 Fälle bei Krannhals. Der Fall ist aber nicht einwandsfrei (Leberkoliken, kein Urobilin im Harn).

Im Urin lassen sich *nie Gallenfarbstoffe* nachweisen, auch nicht mit den feineren Methoden (acholurischer Icterus). Manche Fälle scheinen eine seltene Ausnahme zu bilden, aber es handelt sich da um die Zeiten der Krise, und zwar um eine ganz vorübergehende Erscheinung (Pel, Guizzetti, Roth, Krannhals u. a.); im « normalen » Zustande der Kranken kommt es nie vor. Es könnte sich aber hier auch um ein Zuzammentreffen mit Gallensteinen handeln, wie es die 2 Fälle Guizzetti's zeigen. Endlich möchte ich noch zur Lokalisation des Icterus erwähnen, dass

Guizzetti es als Grundregel betont, dass die icterische Farbe an unbedeckten Körperteilen überwiegt. In der Literatur sind sonst keine Beobachtungen darüber zu finden. In einem meiner Fälle (I) konnte ich es bestätigt finden.

Die *Urobilinurie* ist in ihrer Intensität, ebenso wie der Icterus, sehr variabel. Bei Verschlimmerungen des Zustandes wird die Reaktion sehr intensiv, um bei Erholung bis zur leichten Andeutung zu sinken. Man könnte wohl von den beiden Erscheinungen sagen, dass sie *der Intensität der Krankheit parallel schwanken.* So z. B. im Fall II konnte ich einmal die grüne Fluoreszenz (Ehrlich'sche Reaktion) nur mit einigem Zweifel an meiner Objektivität als gesehen konstatieren, während nach wenigen Tagen die Reaktion sicher ganz positiv war. Ich erfuhr denn auch, dass das Allgemeinbefinden der Patientin in den beiden Momenten verschieden schlecht war. Demgegenüber fand ich im Falle I eine ziemlich konstante Urobilinausscheidung. Es muss jedenfalls bei der Stellung der Diagnose das vorübergehende Undeutlichwerden der Reaktion berücksichtigt werden. Es sind aber doch in der Literatur Fälle ohne Urobilinurie da. So finden sich in den 26 von Krannhals zusammengestellten Fällen 4 solche. Drei von diesen Fällen zeigen aber auch sonst einen ganz atypischen Charakter (kein Milztumor, zuweilen Leberkoliken, Stühle mitunter entfärbt) und da sie älteren Datums sind, und ausserdem nähere Angaben fehlen, so lassen sich keine Schlüsse daraus ziehen.

c) Der *Milztumor* ist ebenso wie alle anderen Erscheinungen sehr variabel; bei einem Kranken ist die Splenomegalie stärker, bei einem anderen schwächer ausgebildet, je nach der Schwere des ganzen Krankheitsbildes. Auch im Verlaufe der einzelnen Krankheit ist sie sehr variabel, indem sich die Milz bei Besserung bedeutend verkleinern (manchmal bis zum völligen Verschwinden), bei Verschlimmerung aber — und namentlich bei den Krisen — ungeheuer anschwellen kann, wie z. B. in unserem Fall I. Sie fühlt sich dann ziemlich hart an, ähnlich wie eine leukämische Milz und ist nicht druckschmerzhaft. Während der Krisen aber kann sie recht schmerzhaft werden, wobei die Schmerzen gewöhnlich einen kolikartigen Charakter annehmen. In einem Fall von Vaquez waren die Schmerzen so heftig, dass die Milz-

exstirpation deshalb vorgenommen wurde. Aber auch sonst kann die Milz durch ihre Schwere und Grösse recht unangenehm empfunden werden. In unserem Falle I sieht man es besonders schön. Eine zeitlang störte der Milztumor den Patienten so sehr, dass er angeblich nur dieser mächtigen Geschwulst wegen nicht schlafen konnte und jede Bewegung im Bette vermeiden musste.

Die Milz scheint überhaupt besonders empfindlich zu sein in dem Sinne, dass sie jede Veränderungen der Krankheit sofort durch Schwellung begleitet.

Nur in ganz seltenen Ausnahmefällen fehlt der Milztumor, eher findet sich Milztumor vor dem Auftreten der anderen Erscheinungen.

Der Fall ohne Milztumor von Widal z. B. zeigt einen ganz atypischen Charakter (Stuhl entfärbt, Erythrocyten vergrössert, Allgemeinzustand vorzüglich).

Bei einer nicht unbeträchtlichen Anzahl der Fälle ist auch die *Leber* etwas vergrössert. Auch bei unserem Fall II lässt sich eine Schwellung der Leber nachweisen. Während der Anfälle scheint aber sehr oft die Leber anzuschwellen (unser Fall I) und sogar dabei druckschmerzhaft zu werden.

d) Die *Crises hémolytiques* werden merkwürdigerweise sonst nicht zu den Kardinalsymptomen des hämolytischen Icterus gezählt, obwohl sie nur in ganz seltenen Fällen, die dann auch ziemlich atypisch sind, fehlen und gerade sie dem klinischen Krankheitsbilde einen sehr markanten Charakter verleihen und oft, wenn nicht immer, die erworbene Form der Krankheit einleiten oder — bei der angeborenen Form — zunächst den Patienten auf ihre Krankheit aufmerksam machen und zum Arzt führen.

Beachtenswerterweise kommen die Krisen bei den einzelnen Patienten in für sie bestimmten regelmässigen Zeiträumen vor, wie es besonders schön in meinem Fall I zu sehen ist. Der Patient gibt an, dass es bei ihm schon seit 8 Jahren regelmässig im Herbst und nur selten auch im Frühjahr zu diesen Anfällen kommt.

Der Verlauf des Anfalls ist sehr verschieden und zeigt die verschiedensten Grade der Intensität, von ganz leichten, den Patienten kaum arbeitsunfähig machenden, bis zu den schwersten,

comatösen Zuständen, wo man jeden Augenblick den Eindruck hat, als müsste der Exitus eintreten (der bemerkenswerte Fall von Stejskal). Die Mehrzahl der Fälle bilden aber die leichten oder mittelschweren und kurzdauernden (wenige Tage). Meist beginnt der Anfall mit mässiger Temperaturerhöhung, manchmal auch mit Schüttelfrost; das Allgemeinbefinden ist oft sehr gestört (grosse Müdigkeit, Kopfschmerzen), nicht selten sind auch Verdauungsstörugen und Erbrechen. Der Icterus wird sehr stark; die Milz schwillt beträchtlich an und wird schmerzhaft (nicht selten sind die Schmerzen kolikartig). Auch die Leber schwillt ziemlich oft an. Im Harn sehr reichlich Urobilin; manchmal auch Bilirubin (Pel); der Stuhl aber nicht entfärbt. Das Ganze wird von dem Bilde einer akuten Anämie mit den Zeichen eines starken Unterganges roter Blutkörperchen beherrscht, wobei sich oft auch eine starke Leucocytose mit zahlreichen neutrophilen Myelocyten nachweisen lässt. Die Erscheinungen dauern 1 bis 7 Tage und verschwinden dann allmählich. Es gibt aber auch «rudimentäre» Anfälle, die in unregelmässigem 2—3tägigem Fieber bestehen (Guizzetti, Fall IV) und auch solche, scheinbar ohne Fieber und nur mit leichten Schmerzen in der Leber oder Milzgegend, wobei die Patienten gleich oder anderen Tags bemerken, dass sie völlig gelb geworden sind. Mein Fall II, bei welchem keine Anfälle vorgekommen zu sein scheinen, ist eine grosse Ausnahme, scheint aber auch in manchen anderen Beziehungen atypisch zu sein

Recht charakteristisch für diese Anfälle ist es, dass alle Erscheinungen auch nach stürmischem Beginn sehr schnell zurückgehen.

Von den kardinalen klinischen Symptomen wären nun noch die *Anämie* der Kranken und das *Allgemeinbefinden* zu besprechen.

e) Anämie. Wie schon bei der Besprechung des Blutbildes erwähnt wurde, erreicht die Anämie verschieden hohe Grade bei verschiedenen Patienten und zu verschiedenen Zeiten. Dem entsprechend ist auch das Allgemeinbefinden des Patienten, insofern es von der Anämie abhängt, verschieden. Es gibt solche Kranke, die bis zum Greisenalter arbeitsfähig bleiben und gar keine Beschwerden haben, abgesehen von den kurzdauernden Anfallszeiten. (Die fünf Fälle von Minkowski, ein Fall von Roth, Pel, Aschenheim usw.) Chauffard meint deshalb, dass es sich mehr

um Icterische als um Kranke handelt». Es gibt aber auch solche — und die bilden wohl die überwiegende Mehrzahl — die dauernd durch ihre Anämie in ihrem Berufe gestört sind und an allen bekannten Zeichen der Anämie leiden. Ein geeignetes Beispiel ist dazu mein Fall I. Seltener gibt es extreme Fälle von hochgradiger Anämie mit entsprechendem Allgemeinbefinden (Lommel u. a.). Dass das Allgemeinbefinden hier sehr beeinträchtigt wird, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Aber das Allgemeinbefinden scheint nicht nur allein von der Anämie bei diesen Kranken abzuhängen. Die Krankheit wirkt wohl auch noch durch andere Momente auf den gesamten Organismus schädigend ein, so dass wir oft Patienten mit ziemlich leichter Anämie, aber sehr schlechtem Allgemeinbefinden vortreffen. Namentlich häufige Kopfschmerzen, Müdigkeit, hochgradige Nervosität (die sehr beachtenswerten Fälle von Guizzetti, Krannhals) scheinen die häufigsten Beschwerden der Patienten zu sein.

Nachdem die fundamentalen Symptome des hämolytischen Icterus besprochen worden sind, möchte ich noch kurz auf die *weniger konstanten,* aber sich doch nicht allzu selten wiederholenden untergeordneten Symptome eingehen.

Angaben über *rheumatische* oder gichtische Schmerzen finden sich in einer ganzen Reihe von Fällen (Lommel, Guizzetti, Krannhals, Roth), auch in meinem Fall I. Die Schmerzen kommen in Muskeln, Knochen und Gelenken vor; manchmal fieberhafte Anfälle (Guizzetti). Auch Arthritis deformans und richtige Gichtanfälle kommen vor (Guizzetti, Krannhals u. a.). Nach Lommel liegt der Gedanke nahe, dass der reichliche Zerfall von Erythrocyten ähnlich wie der Leucocytenzerfall Purinkörper liefere. Es wäre auf diese Weise das Vorkommen der «rheumatischen» Schmerzen beim hämolytischen Icterus leicht verständlich.

Ziemlich oft werden noch *Magen- und Darmstörungen* beobachtet. Ein schönes Beispiel liefert die von A. Pick beschriebene Familie: Die einen vertragen nichts Fettes, die anderen kein Fleisch usw.

In wenigen Fällen ist *Nasenbluten* beobachtet worden (Guizzetti u. a.).

Ueber das Vorkommen von Gallensteinen berichten mehrere Autoren.

Ueber die nicht seltene Einwirkung der Krankheit auf die Psyche und das Nervensystem ist oben bereits hingewiesen worden. Namentlich Guizzetti betont dieses Symptom. In seinen Fällen sind es « niedergedrückte, leicht verstimmte Charaktere, die rasch zornig oder ängstlich werden ». In anderen Fällen scheint es nicht so schlimm zu sein, aber Angaben über « Nervosität » finden sich immerhin recht oft (unser Fall I).

Besonders interessant ist die Einwirkung der Krankheit auf *Menstruation* und *Schwangerschaft.*

In unserem Fall II hat die 25jährige Patientin im ganzen nur zweimal menstruiert. Auf die leichte Anämie ist es kaum zurückzuführen. In der Literatur lassen sich noch mehrere solche Fälle finden. Die Beziehungen der Krankheit zur Schwangerschaft scheinen noch bedeutender zu sein. Zunächst ist des Falles Lommels zu gedenken, wo die Schwangerschaft bei einer vorher « Icterischen aber nicht Kranken » zu einer extremen progredienten Anämie führte, so dass der Exitus sehr nahe zu sein schien. Die künstliche Frühgeburt brachte sofortige Heilung der Anämie, so dass in diesem Falle der causale Zusammenhang zwischen progredienter Blutschädigung beim hämolytischen Icterus und Schwangerschaft ausser Zweifel steht.

Bei derselben Frau steigerte sich der Icterus regelmässig, sobald sie schwanger wurde, so dass sie immer aus ihrem Gelbwerden auf ihre Schwangerschaft schliessen konnte. Es tritt also die blutschädigende Einwirkung im Frühstadium der Schwangerschaft auf.

Ueber einen ähnlichen Fall von schwerer Anämie während der Gravidität berichtet auch Eppinger.

« Wie sehr die Gravidität geeignet ist auch in anderer Richtung blutschädigend zu wirken », zeigt *Lommel* an der Hand von Fällen von perniziöser Anämie nach Schwangerschaft. « Der Gedanke, dass es sich hier um diagnostische Irrtümer handeln könnte, mancher schwere Fall hämolytischer Anämie fälschlich als perniziöse Anämie angesprochen wurde, liegt nahe » (Lommel).

In vielen Fällen fällt es ferner auf, dass die Patientinnen mit hämolytischem Icterus oft Frühgeburten haben, oder bei normaler Geburt die Kinder kurz nach der Geburt sterben (Krannhals, Roth u. a.).

In wiederum anderen Fällen tritt erst nach der Geburt eine Steigerung der Gelbfärbung auf oder es fängt erst dann die Krankheit an (Krannhals, Hegler, Hynek). Bei diesen verschiedenen und zum Teil widersprechenden Berichten scheint doch aber eins sicher zu stehen, dass nämlich jedenfalls eine gewisse Wechselwirkung zwischen dem hämolytischen Icterus und der Schwangerschaft besteht. « Auf eigentümliche (vielleicht toxogene) Beziehungen zwischen Icterus und den Vorgängen des weiblichen Geschlechtslebens weisen auch sonst vereinzelte Beobachtungen hin von wiederholtem Auftreten eines Icterus bei jeder Schwangerschaft (Brauer) und von sogenannter menstrualer Gelbsucht. »*

Die nähere Betrachtung der Symptome — namentlich der kardinalen — scheint ergeben zu haben, dass es beim hämolytischen Icterus eigentlich *keine pathognomonische* Symptome gibt. Jedes einzelne kann gelegentlich fehlen. Keins von denselben ist dem hämolytischen Icterus allein eigen, denn sie finden sich auch bei verschiedenen anderen Krankheiten, wie wir bei der Besprechung der Differenzialdiagnose sehen werden, und zwar nicht nur einzeln, sondern auch im Komplexe. Einigermassen charakteristisch ist für den hämolytischen Icterus vielleicht der *Nachweis von morphologischen Blutveränderungen, die dem Grade oder dem Wesen der Anämie nicht entsprechen* (vor allem unverhältnismässiges Auftreten von Regenerationserscheinungen, ferner Anisocytose, vital färbbare granuläre Erythrocyten etc.). Im Verein mit der meist bestehenden *Resistenzverminderung* bildet also der hämatologische Befund das für den hämolytischen Icterus am meisten spezifische Symptom. *Bei der Stellung der Diagnose ist deshalb immer vor allem auf die Blutuntersuchung das Hauptgewicht zu legen.*

Ziemlich zpezifisch für den hämolytischen Icterus scheinen ferner die « Attaken » zu sein, vor allem durch ihre Eigentümlichkeit, unverhältnismässig schnell abzulaufen.

Der acholurische Icterus, der Milztumor und die Urobilinurie sind nur, wenn sie zusammen auftreten, für die Diagnose bedeutungsvoll; gesondert betrachtet aber durchaus nicht spezifisch.

*) zit. nach *Strümpel,* Lehrbuch der inn. Krankh. I, p. 687.

In den nicht allzu seltenen Fällen, wo weder das Blutbild, noch die Krisen zur Diagnose verhelfen, ist also die klinische Abgrenzung der Krankheit — namentlich der erworbenen Form — auf Grund ihrer Symptomatik allein wohl kaum möglich. In vielen Fällen gibt aber der *Verlauf* der Krankheit gewisse Anhaltspunkte, die die Diagnose schliesslich ermöglichen.

Trotz des verschieden schweren Verlaufes der Krankheit bei verschiedenen Patienten, scheint der Verlauf doch manches sehr Charakteristisches zu bieten: *er bleibt im grossen und ganzen bei ein und demselben Patienten zeitlebens immer gleich, ohne grössere Schwankungen (abgesehen von den Krisen) und ohne auf andere Organe einzuwirken.* Nur die Anämie kann in seltenen Fällen und unter besonderen Umständen zeitweise in ihrer Intensität hochgradig schwanken, wie es zum z. B. im Falle Lommels beobachtet wurde. Diese Schwankungen zeigen aber auch eine gewisse Regelmässigkeit bei ein und demselben Patienten: sie treten nach bestimmten Anlässen auf; sie zeigen ferner immer die Tendenz zum unverhältnismässig schnellen Rückschlag in den « normalen » Zustand.

Bei der Besprechung der Differenzialdiagnose werden wir noch die Gelegenheit haben zu sehen, inwieweit der Verlauf dieser Krankheit sich von dem ähnlicher Krankheiten unterscheidet.

Differenzialdiagnose.

Wir haben also gesehen, dass die klinische Abgrenzung des hämolytischen Icterus und namentlich der erworbenen Form desselben von gewissen anderen Krankheitsbildern manchmal sehr schwer sein kann, manchmal ist sie überhaupt kaum möglich. Ich entnehme eine Stelle aus der Arbeit Lommel's, welche diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten am besten illustriert. « Bei einem von Klemperer beobachteten Fall von Anämia splenica, der durch Operation geheilt wurde, den Umber als zur Gruppe der Bantischen Krankheit gehörig anzuerkennen scheint, bei dem jedoch Benda keinen charakteristischen Milzbefund (Fibroadenie) erheben konnte, spricht Mosse die Ansicht aus, dass es sich um eine hämolytische Anämie handelt. »

In besonders hohem Grade liegen diese Schwierigkeiten vor bei der Abgrenzung des erworbenen hämolytischen Icterus von *Morbus Banti,* wie Lommel es zuerst betonte. Bei der familiären Form bestehen diese Schwierigkeiten nicht, da bei der Bantischen Krankheit nie mehrere Fälle in ein und derselben Familie oder Häusergruppe vorkommen. Nach Lommel ist das «klinische Bild des Morbus Banti dem des erworbenen hämolytischen Icterus mindestens in manchen Entwicklungsstadien so ähnlich, dass es fast verwunderlich scheint, wenn in der Mehrzahl der neueren Arbeiten über das letztgenannte Symptomenbild der Name Banti gar nicht genannt wird und in Lehrbüchern, die beide Kapitel abhandeln, keine wechselseitigen differentialdiagnostischen Hinweise gebracht werden».

Könnte man sich nach dem Typus der Bantischen Krankheit richten, wie sie von Banti im Jahre 1898 beschrieben worden ist, so wäre die Differentialdiagnose ziemlich leicht; im ersten längsten (anämischen) Stadium besteht ja nur Anämie und Milztumor mit sehr seltenen Krisen, es fehlen aber der Icterus, die *Urobilinurie* und im Blutbilde *fehlen immer die kernhaltigen Blutkörperchen;* schwieriger wäre die Differentialdiagnose im «Uebergangsstadium», da der Morbus Banti dann am meisten dem hämolytischen Icterus gleicht: Icterus, Urobilinurie bei fortbestehendem Milztumor und Anämie; diesem Stadium sind aber schwere Magen- und Darmfunktionsstörungen eigen, die zur Unterscheidung vom hämolytischen Icterus beitragen können; von ausschlaggebender Bedeutung könnte dann aber wohl nur das Blutbild sein. Das Blutbild bei Banti soll nämlich nur Poikilocytosis und Mikrocytämie zeigen; die kernhaltigen Blutkörperchen sollen *immer* fehlen, die Leucocyten sollen nach Banti in normaler Anzahl vorhanden sein, oder — wie es Senator verlangt — eine Leukopenie mit relativer Vermehrung der Lymphocyten bedingen. *Jedenfalls fehlen im Blutbilde bei Banti die lebhaften regeneratorischen Zeichen, die dem Blutbilde beim hämolytischen Icterus das charakteristische Gepräge verleihen.*

Von ganz besonders hoher Bedeutung dürfte wohl der Nachweis der Resistenzverminderung der Erythrocyten für die Abgrenzung von Morbus Banti sein, ich lasse aber diese Frage offen.

Es ist ferner zu berücksichtigen, dass der Milztumor bei Morbus Banti jahrelang ohne Icterus besteht und oft erst kurz vor dem Ende und meist gleichzeitig mit dem Ascites auftritt.

Schliesslich ist auch die Bösartigkeit des Leidens im Gegensatz zur relativen Gutartigkeit beim hämolytischen Icterus von differentialdiagnostischem Wert.

Im dritten, dem Ascites-Stadium des Banti, sind Verwechslungen mit hämolytischem Icterus überhaupt unmöglich.

Das bezieht sich aber alles auf das klinische Bild des Morbus Banti, wie es Banti selbst geschildert hat. Die hauptsächlichste Schwierigkeit macht aber die pathologische Abgrenzung dieser Krankheiten, weil — wie es Lommel hervorgehoben hat — sehr verschiedenartige Krankheitsbegriffe jetzt unter « Morbus Banti » verstanden werden. So betrachtet Senator diese Krankheit als das « zweite oder letzte Stadium der Anämia splenica » (Pseudoleukämie), Naunyn fasst sie als Lebercirrhose auf; Banti selbst bringt ein neues — hämolytisches — Moment in den Begriff hinein. Bei all diesen Umständen ist es nun leicht möglich, dass unter den zahlreichen Begriffen des Morbus Banti sich auch solche finden, in welche auch der hämolytische Icterus gut hineinzupassen scheint, was auch der Fall ist. Indessen dürfte die Abgrenzung endgültig wohl nur dann vorgenommen werden können, wenn sich schliesslich entscheidende Resultate ergeben werden aus den in der Literatur vorliegenden Versuchen « pathologisch einheitliche Gruppen aus dem grossen Gebiet der anämischen Splenomegalien abzugrenzen » (Lommel).

Aus den anatomischen Kenntnissen können wir es zurzeit noch nicht tun.

Trotzdem haben wir aber im hämolytischen Icterus ein Krankheitsbild, dessen Gesamtverlauf sich so sehr von dem Morbus Banti klinisch unterscheidet, dass für uns die klinische Abgrenzung beinahe augenfällig erscheint.

Im Anschluss daran möchte ich noch kurz auf die klinische Abgrenzung des hämolytischen Icterus von einer anderen anämischen Splenomegalie eingehen, namentlich der Splenomegalia Gaucher.

Bei der Splenomegalia Gaucher finden wir nach Schlagenhaufer entschieden häufiger eine braune, chloasmaartige und mehr

fleckweise auftretende Verfärbung der Haut; es findet sich keine Urobilinurie. Das Blutbild zeigt scheinbar nur ganz geringfügige Veränderungen. Die Leber ist meist ziemlich stark vergrössert. Auch der Sektionsbefund unterscheidet dieses Leiden vom hämolytischen Icterus, indem bei diesem niemals die grossen epithelialen Zellen der Splenomegalie gefunden worden sind (Aschenheim).

Sehr grosse Schwierigkeiten können auch gelegentlich bei der Abgrenzung des hämolytischen Icterus von *perniziöser Anämie* entstehen. Wir haben es bereits oben besprochen, dass die Anämie beim hämolytischen Icterus sehr variabel ist und in einzelnen Fällen ganz hohe Grade erreichen kann. Einen solchen Fall hat Lommel beschrieben und auch gezeigt, wie schwer es in solchen Fällen werden kann, die Diagnose «perniziöse Anämie» auszuschliessen. Dieser lehrreiche Fall hat aber auch Anhaltspunkte für die Trennung der beiden Krankheiten gegeben. Ich möchte deshalb hier etwas näher auf die Ausführungen Lommels eingehen.

Der Icterus gibt keinen Anhaltspunkt für die Unterscheidung von perniziöser Anämie, da eine gelbe bis kräftige icterische Färbung bei Abwesenheit von Gallenfarbstoff im Harn bei perniziöser Anämie vorkommt. Der Milztumor spricht auch nicht gegen perniziöse Anämie. Ausschlaggebend ist der Blutbefund. In dem Blutbefund konstatierte Lommel nur ein Zeichen, welches nicht mit dem Bilde der schwersten perniziösen Anämie übereinstimmen wollte; das war der ganz eigenartige Leucocytenbefund: während für die perniziöse Anämie eine Abnahme der farblosen Blutzellen, besonders der myeloischen Formen, bei einer relativ hohen Zahl der Lymphocyten ziemlich charakteristisch ist, fand Lommel in seinem Fall eine *erhöhte Leucocytenzahl* (12—13.000); das Auffallendste und Eigenartigste war aber das Auftreten von massenhaften *Myeloblasten*, die die normalen Formen, besonders die neutrophilen polymorphkernigen, fast gänzlich verdrängt hatten. Lommel betont aber, dass diese Erscheinung jedenfalls nur eine vorsichtig zu handhabende Trennungsmöglichkeit ist. Erst das Auftauchen des ebenfalls anämischen und icterischen Kindes der Patientin hat den Entscheid zu Gunsten der Diagnose «hereditärer hämolytischer Icterus» ermöglicht. Die Diagnose ist also eigentlich nur durch den Nachweis der Familiarität ermöglicht worden.

Zwei derartige Fälle hat ferner v. Stejskal beschrieben.

In Uebereinstimmung mit Lommel fand er in seinen Fällen auch eine *Vermehrung der Leukocyten* statt der für die perniziöse Anämie charakteristischen Leukopenie. Stejskal betont ferner die geringe Zahl oder das fast absolute Fehlen der abnorm grossen und dunkel gefärbten Blutkörperchen der perniziösen Anämie. Auch die Poikilocytose war in seinen Fällen nicht so hochgradig, wie es dem Bilde der perniziösen Anämie entsprechen dürfte. (Auch im Falle Lommel's bestand die Poikilocytose nur in geringem Masse.)

Wichtig ist ferner — nach Stejskal — das Fehlen von Schleimhaut- und Haut- und Retinalblutungen trotz schwerer, lang dauernder anämischer Zustände; dann auch das Fehlen von Knochenschmerzen, welcher Befund gegenüber den Erscheinungen von hochgradiger Reaktion von seiten des Knochenmarks betonenswert erscheine.

Auch der normale chemische Magenbefund kann zum Unterschied von perniziöser Anämie verwertet werden.

In Fällen, wo — wie bei denen von Stejskal und Widal — die hochgradige Anämie anfallsweise auftritt, um dann in eine Remission zu übergehen, soll — nach *Stejskal* — besonders auf das Verhalten der Milz geachtet werden: die Milzvergrösserung biete in ihrem Wechsel, dem plötzlichen Anschwellen während der Exacerbationen und ihrem Rückgang während der Besserung etwas derartig Charakteristisches, dass diese Grössenvariationen genügen dürften, derartige Fälle von den mit stabilem chronischen Milztumor einhergehenden anämischen Zirrhosen zu differentieren .

Was nun die Differentialdiagnose zwischen dem hämolytischen Icterus und dem hepatischen anbelangt, so dürften hier wohl kaum Schwierigkeiten entstehen. Ich möchte nur auf das Fehlen von Gallenfarbstoffen im Harn und des Hautjuckens hinweisen. Mehr von theoretischem Interesse ist es, dass beim hepatischen Icterus die Resistenz *erhöht* ist und dass die granulierten Blutkörperchen fehlen.

Ich möchte nun auf die Einteilung des hämolytischen Icterus in die *verschiedenen Formen* seiner Aetiologie nach eingehen.

Aetiologie; die zwei Hauptformen.

Da ist vor allem auf die zwei Hauptformen hinzuweisen, nämlich 1. den *kongenitalen (familiären)* und 2. den *erworbenen* hämolytischen Icterus.

Die Mehrzahl der Fälle scheinen vom familiären Typus zu sein. Nach Chauffard sollen beide Formen gleich oft vorkommen. In den ersten Arbeiten sind merkwürdigerweise nur familiäre Fälle beschrieben worden und zwar mit besonderer Betonung des familiären Charakters der Krankheit; vielleicht geschah es deshalb, weil eben das so häufige Vorkommen eines seltsamen Symptomkomplexes in *einer* Familie als eine eigenartige Krankheit auffiel, während die isolierten Fälle der erworbenen Krankheit den Gedanken an eine eigenartige Erkrankung weniger nahe rückten und diagnostische Irrtümer leicht möglich machten. Jedenfalls ist die Krankheit zuerst als familiär beschrieben worden, und längere Zeit hindurch galt das Moment des Familiären als für die Diagnose unbedingt notwendig.

Lommel war einer der ersten, der auf das Vorkommen erworbener Fälle und auf das Fehlen prinzipieller Unterschiede zwischen diesen Formen hingewiesen hat.

Jetzt finden wir in der Literatur immer mehr Berichte über erworbene nicht familiäre Fälle vom hämolytischen Icterus. Die Autoren sind aber noch immer geneigt, nach prinzipiellen Unterschieden zu fahnden. Wir wollen nun bei der Besprechung dieser beiden Formen sehen, was sich in dieser Hinsicht ergeben hat.

Was zunächst den *familiären* hämolytischen Icterus betrifft, so ist vor allem hervorzuheben, dass *oft sehr zahlreiche Familienmitglieder* von der Krankheit befallen werden, und zwar in *mehreren Generationen*. So berichtet Minkowski über drei Generationen und Guizzetti über vier Generationen. Die Familie, die Guizzetti beschrieben hat, scheint besonders interessant zu sein, da sie von Anfang an in der Beobachtung zuverlässiger Kliniker sich befand. Ich möchte den Stammbaum dieser Familie anführen:

Luigi N. soll syphilitisch gewesen sein; starb plötzlich mit 51 Jahren.	Ehefrau | Ihre Kinder		*Marie N.*, Cousine väterlicherseits, Splenomegalie uud Anämie, Tod (?)
Marie starb mit 15 J. an einer Anomalie der Abdominalorgane (Milz).	*Geremia* † mit 18 J. an einer Anomalie der Abdominalorgane (Milz).		*Antonio* † mit 29 J. an Splenomegalie u. Anämie, Gattin C. N. gesund; haben folgende Kinder:
Marie † mit 12 J. an unbekannter Krankheit.	*Luigi II* † mit 22 J. an Splenomegalie usw.	*Barbara* lebt, 44 J. alt, hat Splenomegalie usw.	*Domenico* † mit 42 J. an Splenomegalie usw., Gattin R. N. gesund; haben folgende Kinder:
Marianne, 19 J. alt, gesund.	*Antonio II*, 18 J. alt, hat Splenomegalie usw.		*Luigi*, 16 J. alt, gesund.

Wie man sieht, sind vier Generationen von der Krankheit befallen, und von den 12 darin befindlichen Individuen sind *8 krank* und nur zwei sicher gesund! Dabei ergriff die sehr schwer auftretende Krankheit in der zweiten Generation alle Familienmitglieder; in der dritten erkrankten zwar noch sämtliche Nachkommen, jedoch in viel milderer Weise; in der vierten Generation wurde von drei Kindern nur ein Sohn betroffen; es ist also ganz augenscheinlich, dass die Krankheit im Begriff ist zu erlöschen».

Während in der von Guizzetti beschriebenen Familie die Krankheit sehr bösartig war und frühzeitig zum Tode führen konnte, sehen wir bei anderen kranken Familien einen ganz anderen Verlauf der Krankheit. So soll z. B. in der von Minkowski beschriebenen Familie der familiäre hämolytische Icterus bei den 8 Familienmitgliedern und während der drei Generationen anscheinend *keinerlei Störung der Gesundheit bedingt haben.* Auch in Bezug auf den Verlauf der Krankheit bei den verschiedenen Generationen lässt sich bei verschiedenen Familien ein ganz verschiedenes Verhalten konstatieren; während bei Guizzetti die Krankheit in der Deszendenz immer milder wird bis zum Erlöschen, sehen wir bei Benjamin und Sluka und bei Aschenheim gerade in der Deszendenz (zweite und dritte Generation) einen wesentlich schwereren Verlauf. Es scheint auch sonst jede an hämolytischem Icterus kranke Familie gewisse andere familiär-individuelle Eigentümlichkeiten der Krankheit aufzuweisen. So scheint der von Guizzetti beschriebenen Familie eine besondere und zwar

sehr ausgesprochene nervöse Schwäche (auch Gichtanfälle) eigen zu sein. In einer Familie, über die Pick berichtet, bestanden bei allen drei kranken Familienmitgliedern eigentümliche schmerzhafte Magenstörungen mit besonderer Empfindlichkeit gegen Fleisch oder Fett, wobei die Magenstörungen von Steigerungen des Icterus begleitet waren.

In Bezug auf die Schwere der Erkrankung scheinen beim familiären oder angeborenen Icterus solche Fälle vorzuwiegen, wo es sich nach Chauffards Ausdruck mehr um Icterische als Kranke handelt mit vorübergehenden kurzdauernden Krisen oder leichteren Steigerungen des Icterus und Störungen des Allgemeinbefindens.

Der familiäre hämolytische Icterus scheint beide Geschlechter in gleichem Masse zu befallen. Aus der Literatur über den *erworbenen* hämolytischen Icterus scheint hervorzugehen, dass diese Form vorwiegend das weibliche Geschlecht und hier meist schwache Personen befällt. Die Literatur über die erworbene Form zeigt ferner, dass diese nicht so harmlos wie die angeborene ist und sich gelegentlich zu einer das Leben schwer bedrohenden Krankheit entarten kann. Andererseits finden sich gerade bei der erworbenen Form häufig Remissionen und eine Behandlung (s. unten) scheint hier manchmal von sichtlichem Erfolge zu sein (Widal, Abrami und Brulle: Schwinden des Icterus und des Milztumor nach Eisenmedikation), wenn auch hier keine dauernde Heilung zu erzielen ist.

Während dieser Remissionen kann bei der erworbenen Form — der Beobachtung mancher Autoren nach — sogar ein vorübergehendes Normalwerden der Resistenz der roten Blutkörperchen auftreten (wie es vielleicht in unserem Fall II ist); bei der familiären oder angeborenen Form soll es niemals zustandekommen können.

Bei der erworbenen Form kann, wie erwähnt, der Milztumor in Zeiten der Besserung verschwinden, bei der familiären aber nicht.

Besserungen wie die eben erwähnten, eventuell Heilungen findet man auch in den Fällen vom erworbenen hämolytischen Icterus, die mit schwersten, oft der perniziösen völlig gleichenden Anämien einhergehen (ein sehr schönes Beispiel ist der Fall von Lommel).

Ein weiterer Unterschied soll nach Krannhals im Verhalten der Leber gegeben sein. So scheint aus 14 von den 26 von ihm zusammengestellten Fällen sich zu ergeben:

Dass bei *kongenitalem hämolytischen Icterus keine* Leberaffektion vorhanden ist,

bei zweifelhaft kongenitalen fast immer eine Affektion der Leber vorhanden oder sehr wahrscheinlich ist,

bei *nichtkongenitalen* (5 Fälle von Hayem) Leberaffektion nachweisbar.

Bei den kongenitalen Fällen soll ferner der *Milztumor* ganz konstant sein im Gegensatz zu den erworbenen.

Ich möchte mir aber hier die Bemerkung erlauben, dass mehrere von Krannhals zusammengestellte Fälle recht unklar in Bezug auf ihre Diagnose sind, wie es Krannhals selbst gesteht und wie es aus seinen Tabellen zu ersehen ist. Es ist deshalb mit Vorsicht dieses Unterscheidungsmerkmal zu verwerten. Uebrigens liegen zahlreiche spätere und zwar ganz sicher kongenitale Fälle *mit Beteiligung* der Leber vor (so z. B. ein Fall von Pel, Guizzetti u. a.).

In Bezug auf hämatologische Unterschiede zwischen den beiden Formen hat man, wie oben bereits erwähnt ist, zunächst versucht, durchgreifende prinzipielle Unterschiede aufzufinden.

Es stellte sich aber heraus, dass der erworbenen Form *die gleichen hämatologischen* Besonderheiten, insbesondere auch die Resistenzverminderung der Erythrocyten, zukommen.

Das Symptom der Resistenzverminderung soll aber *beim erworbenen hämolytischen Icterus weniger konstant als beim familiären sein.*

Manche Autoren (Chauffard, Vincent, Chauffard und Troisier, v. d. Bergh) haben noch ferner Hämolysine im Blutserum bei erworbenen Fällen nachgewiesen, es sind diese Fälle aber nicht ohne weiteres als hämolytischer Icterus aufzufassen, da bei allen diesen Hämoglobinurie bestand, was durchaus nicht zum Bilde des hämolytischen Icterus gehört.

Für die Unterscheidung der beiden Formen glauben die Franzosen endlich in der Erscheinung der Autoagglutination (bei der erworbenen Form) ein sicheres Zeichen zu sehen.

In den neueren Arbeiten scheint sich das aber nicht zu bestätigen.

Dass keine wesentlichen prinzipiellen Unterschiede zwischen den kongenitalen und den erworbenen Erkrankungen bestehen, geht schliesslich besonders beweisend aus den Tatsachen hervor, auf die Lichtwitz aufmerksam macht. So trat in den Fällen von Hynek die Krankheit bei der Mutter nach der ersten Entbindung auf, die bei den beiden Söhnen kongenital war; Benjamin und Sluka ferner beschreiben eine Familie, in der der 81jährige Grossvater seit 56 Jahren icterisch ist, während sein Sohn und dessen Tochter seit der Geburt den Symptomenkomplex aufweisen; in der von Plehn beobachteten Familie haben Vater und Tochter das Leiden kongenital, während bei dem Sohn der Icterus erst im 26. Lebensjahre auftrat.

Auf Grund des ausgeführten und besonders des letzten Motivs, welches auf die enge Verwandtschaft der beiden Formen kaum widerlegbar hinweist, möchte ich nun den Satz aufstellen und nochmals betonen, dass die *Unterschiede zwischen den beiden Formen keine prinzipiellen sind* und *sich vielleicht nur auf einen verschiedenen Grad der Reparabilität beziehen.* (Remissionen bei der erworbenen Form mit vorübergehendem Verschwinden der Fragilität der Erythrocyten, Milzverkleinerung, Abnahme der Anämie etc.)

Als unmittelbare Konsequenz aus diesem Satze folgt dann vielleicht der zweite Satz: *da der familiäre hämolytische Icterus zweifellos eine Krankheit sui genereis ist, so ist es auch höchst wahrscheinlich der erworbene hämolytische Icterus.*

Die Aetiologie des familiären bzw. kongenitalen hämolytischen Icterus ist noch sehr wenig erforscht. Fast sämtliche Autoren betonen, dass angeborene Syphilis nicht in Betracht käme (Isaak Schmidt's Jahrb.); die von Guizzetti beschriebene Familie, wo die familiäre Krankheit von einem syphilitischen Ahnherrn ihren Anfang genommen hat, lässt keinen allgemeinen Schluss zu, um so mehr als die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens nicht ausgeschlossen ist.

Es ist auch chronischer Tuberkulose eine Bedeutung zugeschrieben worden. Die Beobachtungen sind aber so wenig zahlreich und die Häufigkeit der Tuberkulose zu gross, um den

kausalen Zusammenhang ohne weiteres anerkennen zu können. Rosenfeld betont im Anschluss an Hasenclever, dass eine dauernd feuchte Behausung von ätiologischer Bedeutung für die Entstehung des familiären Icterus sein kann; dabei ist jedenfalls zu beachten, dass die von Guizzetti beschriebene Familie mit allem Komfort des Reichtums wohnte. In vielen Fällen ist die *Vererbung* der Krankheit als erwiesen zu betrachten.

Der erworbene Icterus wird ferner — wie erwähnt — ätiologisch in zwei Unterarten eingeteilt: *a)* den primären und *b)* den sekundären.

Diese Einteilung stammt von französischen Autoren und wird wohl erst dann verständlich, wenn man beachtet, dass dieselben Autoren zu der Ansicht neigten, dass der erworbene hämolytische Icterus vom kongenitalen prinzipiell verschieden ist und im Gegensatz zu ihm keine Krankheit sui generis darstellt, sondern vielmehr als ein sekundäres Symptomenkomplex aufzufassen ist.

Wenn man aber von der jetzt wohl berechtigteren Ansicht ausgeht, dass der erworbene hämolytische Icterus sich vom kongenitalen nicht prinzipiell unterscheidet, so kann wohl nur die Rede sein vom *a)* kryptogenetischen und *b)* von solchen mit nachweisbaren ätiologischen Momenten.

Die grosse Mehrzahl der Fälle gehört zur ersteren. In diese Reihe gehören auch unsere Fälle, wo es ganz unmöglich war, irgend welche ätiologische Momente aufzufinden.

In den Fällen, wo ätiologische Momente sich mit gewisser Wahrscheinlichkeit nachweisen liessen, handelte es sich um sehr verschiedenartige Ursachen: schwere Infektion, andauernde schwere Blutverluste (Widal), feuchte Behausung (Kleber, Rosenfeld), sekundäre Lues usw.

Interessant ist eine Beobachtung von Bénech und Satrazès, wo es sehr wahrscheinlich erscheint, dass die Krankheit durch die Milch der Amme auf den Säugling übertragen worden ist; die Amme des Kranken, sowie deren beide Kinder waren von Geburt an icterisch.

Schwache Konstitution soll, wie bereits erwähnt, die Erkrankung begünstigen. Frauen sollen öfter als Männer daran erkranken.

Die Krankheit kommt in den verschiedensten Ländern vor.

Die Frage, ob die erworbene Form mit Vorliebe in einem gewissen Lebensalter aufzutreten pflegt, wird von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet.

Nach Widal soll das Alter von 29—36 Jahren das prädisponierte sein; von Stejskal betrachtet als solches die Pubertät; in unserem Fall I trat die Krankheit mit 8 Jahren auf. Es scheint also keine bestimmte Beziehung zwischen Alter und Beginn der Krankheit zu bestehen.

Die *Prognose* ist bei den beiden Formen quad vitam immer günstig, doch lässt sich die Möglichkeit der Entwicklung akuter, zum Tode führenden Anämien nicht ausschliessen. Die kongenitale Affektion verläuft meist milder als die erworbene; man findet bei dieser Form nicht selten Patienten im hohen Alter und im besten Wohlbefinden. Dagegen ist Heilung bei dieser Form bisher unmöglich gewesen, während sie bei erworbener Form vorkommt.

Therapie.

Infolge unserer mangelhaften Kenntnis der Aetiologie des hämolytischen Icterus kann natürlich von einer Kausaltherapie jetzt kaum die Rede sein. Chauffard und eine Reihe anderer französischer Autoren gingen von der Ansicht aus, dass in vielen Fällen dem hämolytischen Icterus hereditäre Lues zugrunde liegt und versuchten deshalb durch ein aktives Vorgehen gegen die vermutete Ursache die Folgen zu beseitigen. Leider ist es aber noch in keinem Falle gelungen, durch spezifische Kuren Heilung zu erreichen: die luetischen Geschwüre wurden wohl geheilt, der Icterus blieb aber unverändert, ebenso wie die Fragilität der Erythrocyten und die anderen Erscheinungen. Die Zwillinge im Falle Chauffard's werden mit Salvarsan behandelt, die Erfolge sind aber — wie Chauffard selbst berichtet — sehr zweifelhaft und auch kaum zu erwarten.

Die therapeutischen Versuche müssen deshalb eine andere Richtung einschlagen, und zwar ist es die Milz, auf die man einzuwirken sucht. Die einen Autoren gehen dabei von der Ansicht aus, dass die Milz die generatorische Hauptstätte der Hämolysenbildung ist (Chauffard u. a. französische Autoren); die Anderen — dass die Krankheit durch Schädlichkeiten verursacht wird, die in

der vergrösserten Milz gebildet werden. Wie es auch sein mag, aber die therapeutischen Massnahmen, die durch Einwirkung auf die Milz erzielt worden sind, scheinen nicht erfolglos geblieben zu sein und muntern zu weiteren Versuchen auf.

Zwei Methoden kommen da in Betracht:

1) die Radiotherapie der Milz und Röntgenbestrahlung,
2) die Splenectomie.

In Bezug auf die Radiotherapie berichtet Chauffard über einen Fall aus der Literatur, wo die Milz sich bedeutend verkleinert hat, ferner die Urobilinurie verschwand und auch die Resistenz der Erythrocyten in die Höhe stieg. In einem anderen Fall verschwand die icterische Verfärbung vollständig, die Milz verkleinerte sich zur Norm und verlor ihre Schmerzhaftigkeit, die Resistenz erhöhte sich und nur Spuren von Urobilin im Harne blieben zurück.

Die Resultate sind also sehr gut und Chauffard bedauert, dass die betreffenden Autoren keine Angaben über die Technik und die Zahl der angewendeten H (2 X) machten.

Eppinger ist aber der Meinung, dass das Radium (ebenso wie das Thorium und Benzol) die Hämolyse nicht vermindert, da bei dieser Behandlung die Ausscheidung des Urobilins im Stuhl nicht herabgesetzt wird. Wenn therapeutische Erfolge durch diese Stoffe doch erzielt werden, so ist dies nach Eppinger nur ihren *Knochenmarkreizenden* Eigenschaften zu verdanken. — Eppinger weist deshalb wohl mit Recht auf die Gefahren hin, die durch eine derartige Reizung des ohnehin äusserst angestrengten Organes entstehen können.

Röntgenbestrahlungen scheinen ohne jeden Einfluss zu sein. Mosse hat in einem Falle 50 Röntgenbestrahlungen = 800 Minuten vorgenommen, ohne irgend einen Einfluss beobachtet zu haben; dasselbe in einem anderen Falle.

Auch in unseren beiden Fällen sind Bestrahlungen, aber ebenfalls ohne jeden Einfluss, gemacht worden.

Die zweite Methode — die *Splenectomie* — wird seit ein paar Jahren in Italien und Wien geübt und hat einige gute Resultate gezeitigt, namentlich beim erworbenen hämolytischen Icterus und splenomegalischen Anämien.

So in einem Fall von Klemperer und Mühsam, wo nach der einen Ansicht es sich um Anämia splenica, nach der anderen (Mosse) um hämolytischen Icterus handelte, stieg die Zahl der Erythrocyten langsam auf 5 Millionen (statt $2^1/_2$) und der Patient ist arbeitsfähig geworden.

In einem Falle von Micheli (erworbener hämolytischer splenomegalischer Icterus Typus Hagen-Widal = Spleno-hämolytischer Icterus) zeigte sich schon wenige Tage nach der Operation, dass der Urin klarer wird; die icterische Färbung der Haut und der Bindehäute, sowie die Schwellung der Leber schwanden. Die Zahl der roten Blutkörperchen ging ebenfalls in wenigen Tagen sprunghaft in die Höhe, und mit derselben Schnelligkeit veränderten sich die biologischen Eigenschaften der roten Blutkörperchen. 35 Tage nach der Operation besass der Patient eine Hämometrie von 75 % mit mehr als ans Normale herangehender Anzahl roter Blutkörperchen, befand sich sehr wohl, so dass er die Klinik verlassen konnte.

Ueber ebenso ausgezeichnete Resultate berichtet auch Eppinger. So z. B. in folgendem Falle: Vor der Operation: Erythrocyten 760,000—1,700,000, Hmglb. 30—35 %, Urobilin im Stuhle 2,96—3,95 Urobilin im Harne +, kg 57,3. 8 Tage nach der Operation: Gelbfärbung verschwunden, Patient fühlt sich sehr wohl, geheilt. Erythrocyten: 2,600,000—3,500,000, Hmgbl. 70 %, Urobilin im Stuhle 0,062—0,070, im Harn — negativ, kg 60,0. *5 Monate nach der Operation:* r. Bl. 4,3 Mill. Hglb. 83, Gewichtszunahme 4 kg.

In meinem Fall I besserte sich der Zustand des Patienten nach der Operation ebenso erheblich. Wenige Tage nach der Splenectomie liess sich eine Polycythämie nachweisen; etwas später — normale Blutwerte. Das Allgemeinbefinden — ausgezeichnet; die gelbliche Verfärbung der Scleren fast vollständig verschwunden. Leider bin ich gegenwärtig kriegshalber nicht im Besitze der genauen Aufzeichnungen über diesen Fall.

Die Berichte über die Splenectomie beim hämolytischen Icterus und die dadurch erzielten günstigen Resultate mehrten sich während der letzten Zeit in rascher Folge.

Es kann also jetzt wohl als entschieden betrachtet werden, dass in *schweren Fällen des erworbenen hämolytischen Icterus die*

Splenectomie angezeigt ist, natürlich wenn keine besonderen Contraindikationen im betreffenden Falle vorliegen.

Dementsprechend ist auch unserem Patienten I die Operation empfohlen worden.

Sehr fraglich ist es aber nun, ob auch in kongenitalen Fällen die Splenectomie vorzunehmen ist. Chauffard ist der Meinung, dass es durchaus unverantwortlich wäre, auf Grund einer Hoffnung auf die Möglichkeit einer Besserung einen solchen Eingriff zu wagen, der — nach Chauffard's Ansicht — mindestens 30 % Operations-Mortalität ergibt. (Eppinger hat bei 18 Splenectomien keinen Todesfall zu verzeichnen, obwohl des öfteren hochgradige Anämie bestand und technische Schwierigkeiten durch Verwachsungen der Milz mit dem Zwerchfell und der Umgebung den operativen Eingriff zu einem sehr schweren gestaltet hatten.) Chauffard meint deshalb, dass nur in ganz schweren Fällen von kongenitalem hämolytischem Icterus, und zwar nur unter Belehrung des Patienten über die Gefahr, die Operation zu wagen ist.

Die *symptomatische* Therapie, die in der grossen Mehrzahl der Fälle die allein mögliche ist, liess zweifellos sehr bedeutende Erfolge erreichen.

Namentlich die Anämie lässt sich in manchen Fällen sehr gut durch Eisen und Gebirgsaufenthalt bekämpfen.

Widal, Abrami und Brulé sahen sogar in zwei Fällen von erworbenem hämolytischen Icterus ein völliges Schwinden des Icterus und des Milztumor unter *Eisenmedikation,* wenn sie auch zugeben, dass es sich wahrscheinlich nur um eine Remission handelte.

Von der ganz besonders günstigen Wirkung des Gebirgsaufenthaltes auch beim familiären hämolytischen Icterus (in zwei Fällen) berichtet Guizzetti.

In einem dieser Fälle besserte sich immer der Zustand im *Hochgebirge* beträchtlich, die subicterische Farbe verschwand dabei und das Urobilin verminderte sich; regelmässig verschlimmerte sich aber immer der Zustand, sobald der Patient das Hochgebirge verlassen hatte.

Auch die *Diät* in der Nahrung soll von grosser therapeutischer Bedeutung sein. So soll es nach Chauffard durch Darreichung von Choleaterin und Calciumchlorid möglich sein, die

Resistenz der Erythrocyten zu erhöhen. Nach Flekseder verkleinerten sich nach bestimmter Diät (keine Angaben über die Art der Nahrung) die Milz und die Leber, die Erythrocyten stiegen von 4 Millionen auf 6,800,000, die Resistenz erhöhte sich, wobei aber diese Besserung mit dem Aufhören der Diät verschwand und bei Wiederaufnahme derselben nochmals auftrat.

Ignatowski fand, dass bei Ernährung mit Milch-Kohlehydraten die Menge des Urobilins im Urin und in den Fäces bedeutend abnimmt, bei gemischter Nahrung nimmt sie zu, um bei Fleischnahrung ihr Maximum zu erreichen. Beim Vergleich des Eiweisses verschiedenen Ursprunges ergab die grösste Menge Urobilins das tierische Eiweiss und bewirkte zugleich eine bedeutende Verschlechterung im Allgemeinenzustande.

In allen diesen Fällen symptomatischer Behandlung handelt es sich natürlich nur um vorübergehende Besserungen, und zwar bei der erworbenen Form in höherem Grade, bei der kongenitalen in niedrigerem.

Pathologische Anatomie.

Die Kenntnisse der *pathologischen Anatomie* des hämolytischen Icterus sind noch ziemlich dürftig und zum Teil nicht ganz eindeutig. Namentlich das letztere erklärt sich wohl dadurch, dass die Krankheit gutartig ist und die Obduktion nur in solchen Fällen möglich ist, wo Komplikationen mit anderen Krankheiten bestehen. Im grossen und ganzen stimmen aber die meisten Befunde in Bezug auf die uns vor allem hier interessierenden Organe: Leber, Milz, Knochenmark ziemlich gut überein.

Den Resultaten der bisherigen Untersuchungen hat *Guizzetti* unter Trennung der Fälle von kongenitalem und erworbenem Icterus eine besonders eingehende Arbeit gewidmet.

Zu den ersteren gehören die Mitteilungen von Minkowski, Gaudy und Brulé, Tilleston und Griffin; zu den letzteren, die Fälle von Vaquez, Giroux und Aubertin, ferner der Fall von Oettinger, einiges aus der Veröffentlichung von Strauss und der Fall von Micheli.

Kurz zusammengefasst, sind die hauptsächlichsten und konstantesten Resultate die folgenden:

Die *Leber* erscheint ziemlich unverändert; *Cirrhose liess sich nie nachweisen* (ausser der zwei atypischen Fälle erworbenen hämolytischen Icterus von Mouisset, Chalier und Nové und Josserahd), ebensowenig finden sich schwere degenerative Veränderungen; dagegen ist die Leber gewöhnlich deutlich hyperämisch und enthält stets sehr reichlich Pigment — reichlicher als bei der perniziösen Anämie — und meist in der Form sehr grober Körner. Dieses Pigment hat stets Eisenreaktion gegeben (im Widerspruch mit der Angabe Pels), ausser bei Minkowski und Gaudy und Brulé. «Es muss also aus dem Blute stammen» (Guizzetti).

Im Gegensatz zu der Angabe Roth's, dass die Gallenwege stets frei von Hindernissen sind und nur ausnahmsweise hier und da ein kleiner Pigmentstein sich findet, finden wir bei Guizzetti, dass unter 6 Autopsien von kongenitalem Icterus in 5 Fällen Gallensteine vorhanden waren (es wäre hier noch anzugliedern der Fall von Paris und Giroux). «Zweifellos ist die Cholelithiasis zum guten Teil durch Pleiochromie bedingt» (Guizzetti).

Die *Milz* ist stets vergrössert und zeigt in Bezug auf die Grösse keinen Unterschied zwischen kongenitaler und erworbener Form; ferner ist die Milz deutlich hyperämisch, und zwar konstant so, dass die Interstitien oder Billroth'schen Stränge weitaus am blutreichsten sind, während die venösen Sinus wenig Blut enthalten oder fast völlig leer sind (Paris und Giroux fanden in ihrem Fall *dilatierte Sinus*). Nach Guizzetti ist diese Erscheinung nicht lediglich als ein Agoniezeichen zu betrachten. Er hält es für sicher, dass diese Veränderung beim kongenitalen Icterus ausgesprochener ist, als beim acquirierten (vielleicht ist — nach Guizzetti — die Ursache darin zu suchen, dass beim angeborenen Icterus die Krankheit im Embryo entsteht, d. h. solange die Milz noch in Entwicklung begriffen ist und deswegen ihre Struktur leicht verändert; beim erworbenen dagegen setzt die Krankheit in einem Zeitpunkt ein, wo die Ausbildung des Organs abgeschlossen und seine Struktur nicht mehr mit gleicher Leichtigkeit verändert werden kann). In seinem eigenen Falle hat Guizzetti noch eine merkwürdige Veränderung der venösen Sinus gefunden, die wie epitheliale Tubuli aussahen und blutleer waren zwischen sehr blutreichen Interstitien

Während der Blutreichtum der Pulpainterstitien ausserordentlich gross ist, findet sich dort nur selten Phagocytose. Darin stimmen alle Fälle überein. Der eigentliche Sitz der Phagocytose ist vielmehr in den blutarmen Milzsinus und besonders in deren endothelialen Zellen.

In Bezug auf dieses Verhalten scheint kein Unterschied zwischen kongenitaler und erworbener Form zu bestehen.

Die Makrophagen sind mit Pigment beladen.

Der Gehalt der Milz an Eisenpigment ist meist sehr gross.

Aus der Fortsetzung des Pigments von den Milzsinus auf die Endothelien der Venen soll hervorgehen, dass es zum grossen Teil in die Leber wandert.

Nicht konstant finden sich anämische Infarkte durch Verschluss von Arterien oder Venen; sie sind sekundärer Natur.

Minkowski hatte ausserordentlich pigmentreiche *Nieren* gefunden (aus der Asche einer Niere konnte ungefähr 0,5 g Eisen rein dargestellt werden !), doch müssen wir den übrigen Befunden entnehmen, dass das nicht immer der Fall ist.

Bei den kongenitalen Fällen fand sich dieses Eisenpigment unter 5, wo danach gesucht wurde, nur zweimal. In manchen Fällen lässt sich das Pigment nur in einem Teil der Tubuli contorti nachweisen.

In allen anderen Organen fehlt das Pigment; auch im Knochenmark ist es (mit Ausnahme des Micheli'schen Falles) nur sehr spärlich oder fehlt ganz.

Die Untersuchung des *Knochenmarkes* ist von höchster Bedeutung für die Erklärung der hämatologischen Resultate. Bei den Fällen von kongenitalem Icterus wurde es nur zweimal untersucht, und bei erworbenem Icterus untersuchte man in drei Fällen. In allen diesen Fällen hatte das Mark der Knochen bei der makroskopischen Untersuchung ein rötlich-splenoides Aussehen, wie Embryonalmark.

Mikroskopisch ergab sich überall eine lebhafte Neubildung roter Blutkörperchen mit zahlreichen Myelocyten. Besonders stark fand es sich im Mark der ganzen Tibia und Femurdiaphyse, weniger in den Rippen und dem Sternum.

Zwischen kongenitalem und acquiriertem Icterus muss — nach Guizzetti — ein gewisser Unterschied bezüglich des Knochen-

markes bestehen. Beim kongenitalen Icterus muss man annehmen, dass sich das ganze Mark nie in Fettmark verwandelt hat, sondern im fötalen Zustande verblieben ist; deshalb handelt es sich hier auch nicht um ein Wiederaufleben, sondern um die *Fortdauer eines fötalen Zustandes.* Beim acquirierten Icterus ist das Mark im Verlauf der Entwicklung bereits Fettmark gewesen und hat sich, durch die Krankheit veranlasst, wieder in rotes Mark umgewandelt. Es wäre also eine echte *Wiederbelebung fötaler Funktion.*

Die gewöhnlichen Lymphdrüsen scheinen an der Krankheit nicht teilzunehmen.

Ueber das Verhalten der Blutlymphdrüsen lässt sich nach den wenigen Beobachtungen noch kein Schluss ziehen; nach Guizzetti kann man aber auf alle Fälle vermuten, dass bei derartigen Erkrankungen die blutbildende Funktion der Blutlymphdrüsen äusserst erregt ist.

Pathogenese des hämolytischen Icterus.

Obwohl die in der Literatur angesammelte Kasuistik eine recht umfangreiche geworden ist und auch die Zahl der anatomisch-pathologischen Befunde durchaus keine allzu sehr geringe ist, bleibt doch die Pathogenese der Krankheit immer noch im Bereiche der Hypothesen und Vermutungen, und zwar in einem Masse, wie es sonst kaum bei irgend einer Krankheit anzutreffen ist. Es gibt natürlich eine grosse Anzahl Theorien, die alle auf der einen oder anderen Weise den ganzen mannigfaltigen Symptomenkomplex von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte betrachten und zu erklären suchen. Vollständig beweisend im strengen wissenschaftlichen Sinne ist aber leider keine. Es können ebensogut die Blutveränderungen wie der Milztumor primär oder sekundär betrachtet werden, um dann alle anderen Symptome konsequent davon abzuleiten. So lange wir aber keine pathologisch-anatomischen Anhaltspunkte in Bezug auf die Milz oder die hämatologischen Erscheinungen haben, werden wir aus dieser Schwierigkeit nicht herauskommen können und immer bei der Kasuistik dieser interessanten Krankheit bleiben müssen.

Bei diesen Umständen ist es aber wohl erlaubt, den Versuch zu machen, auf Umwegen der Spekulation sich der wahren Er-

kenntnis zu nähern, ohne dabei natürlich den Anspruch zu erheben, eine endgültige Lösung des Problems gegeben zu haben.

In der Literatur stehen sich gegenwärtig zwei Haupttheorien der Pathogenese gegenüber, die eine, ursprünglich von Minkowski aufgestellt und später von Chauffard u. a. aufgenommen, welche — in der Zusammenfassung von Roth — die Ursache des Symptomenkomplexes des hämolytischen Icterus in einer *übermässigen hämolytischen Tätigkeit der Milz* sucht, die andere, von der *Widal'schen* Schule herrührend, welche alle Erscheinungen ableitet aus *einer primären Erkrankung des Blutes,* woraus dann alle übrigen Symptome erklärt werden; dabei wird von dieser Schule angenommen, dass die Erythrocyten in der Blutbahn gerade wie im Reagenzglas eine verminderte Widerstandsfähigkeit hämolytischen Einflüssen gegenüber besitzen, in grösserer Anzahl zugrunde gehen und zum Teil durch die Milz aufgenommen werden; der Icterus sei dabei ein wirklich hämatogener, d. h. es sollen die Gallenfarbstoffe direkt im Blute selbst entstanden sein.

Auf diese zwei Haupttheorien möchte ich nun näher eingehen; vollständigkeitshalber möchte ich hier aber zuvor die anderen Theorien erwähnen.

Da ist vor allem die Theorie von Isaak u. a. zu nennen, nach welcher es sich bei dieser Krankheit um eine *angeborene Störung der Erythropoese handelt.*

Gegen diese Theorie scheint mir vor allen Dingen die Tatsache zu sprechen, dass es auch noch eine *erworbene* Form der Krankheit gibt, die, wie ich gezeigt zu haben glaube, nicht prinzipiell von der kongenitalen Form verschieden ist.

Ganz kurz sei auch der Ansicht von Strauss gedacht, der an eine hepatogene Entstehung der Krankheit denkt; die anatomisch-pathologischen Befunde sprechen aber entschieden dagegen.

Welche Anhaltspunkte für die Pathogenese ergeben uns nun die hämatologischen Untersuchungen?

Man findet im Blute immer die Zeichen einer sehr hochgradigen Blutregeneration (Polychromatophilie, basophil granulierte und kernhaltige rote Blutkörperchen).

Wir können daraus ohne weiteres den Schluss ziehen, dass beim hämolytischen Icterus ein *konstanter abnormer Verlust an Erythrocyten besteht.*

Es ergibt sich nun die wichtige Frage, worin überhaupt die Ursache dieses gesteigerten Verlustes liege. Da kommen zur Beantwortung dieser Frage drei Möglichkeiten in Betracht. Es kann sich entweder um die Wirkung irgend eines *Hämolysins des Serums* auf die roten Blutkörperchen handeln oder die Ursache kann in einer *Alteration der Erythrocyten selbst* liegen oder es handelt sich — schliesslich — um eine vermehrte Tätigkeit der Milz, die ja schon normalerweise die Zerstörung roter Blutkörperchen besorgt.

Gerade bei der Anerkennung dieser verschiedenen Möglichkeiten — der ersten und der zweiten einerseits — und der dritten andererseits — stehen sich die Haupttheorien gegenüber.

Suchen wir zuerst die Frage nach dem Vorhandensein irgend eines Hämolysins zu beantworten, so können, den oben besprochenen Untersuchungen des Serums entsprechend, höchstwahrscheinlich hämolytische Substanzen des Blutserums nicht in Betracht kommen.

Liegt nun eine primäre Alteration der Erythrocyten vor?

Diese Frage wird von der Widal'schen Schule positiv beantwortet, und zwar in dem Sinne, dass die primäre Alteration hauptsächlich in Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber bestehe, die sich in vitro nachweisen lässt.

Die Erscheinung der Resistenzverminderung wird also zum Ausgangspunkt und Basis der ganzen Theorie.

Wir wollen da die Frage prüfen, ob man nun tatsächlich der Erscheinung der Resistenzverminderung beim hämolytischen Icterus eine solche Bedeutung zuschreiben darf.

Mir scheinen eine ganze Reihe von Momenten dagegen zu sprechen.

Zunächst erscheint es als sehr gefährlich, einer pathogenetischen Theorie eine Erscheinung zu Grunde zu legen, die ihrem Wesen nach uns noch sehr problematisch ist. Bekanntlich gibt es zwei ganz verschiedenartige Erklärungen dieser Erscheinung — die von Hamburger und die von Fischer —, wobei noch keine von beiden die Oberhand gewinnen kann.

Dabei ist noch zu berücksichtigen, dass es sehr fraglich ist, ob die Resistenzverminderung, wie sie sich in vitro z. B. gegen-

über hypotonischen Lösungen zeigt, einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegenüber den schon normalerweise im Körper waltenden blutzerstörenden Kräften ohne weiteres gleichzusetzen ist (Isaak).

Bekanntlich hat man ja beim hämolytischen Icterus bei der Anwendung verschiedener hämolytischer Substanzen verschiedene, zum Teil widersprechende Resistenzergebnisse gefunden; bei gewissen hämolytischen Substanzen zeigte sich die Resistenz als normal; bei den Versuchen von Peyton Rous zeigte sich, dass durch ein spezifisches hämolytisches Immunserum, dem gegenüber Blutkörperchen gesunder Menschen stets die gleiche Resistenz zeigten, bestimmte Veränderungen der Resistenz bei verschiedenen Krankheiten sich nachweisen lassen; bei Kranken mit dem Minkowski-Chauffard'schen angeborenem Icterus zeigte sich nun merkwürdigerweise eine *starke Erhöhung der maximalen Resistenz!*

Es liegt doch aber wohl kein besonderer Grund vor, gerade das Verhalten der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Lösungen am wichtigsten und ausschlaggebendsten zu betrachten? Rous glaubt sogar, dass die Resistenzbestimmung mittels eines spezifischen Immunserums viel besser klinisch verwertbare Resultate gäbe, als die mittels hypotonischer Salzlösungen ausgeführten Bestimmungen.

Nehmen wir nun an, es hätte sich dieses Reagenz in der Methodik dieser Untersuchungen eingebürgert und *nicht* die hypotonische Kochsalzlösung, was doch nicht ganz unmöglich ist; dann hätten wir vielleicht statt dem Kardinalsymptom «Resistenzverminderung», das Kardinalsymptom «Resistenzerhöhung» vor uns ......

Mir scheint also, dass man bei einem recht vorsichtigen Verhalten nur das eine aus dem üblichen Nachweis der Resistenzverminderung der Erythrocyten beim hämolytischen Icterus schliessen könnte, dass eben *eine gewisse, zurzeit noch unbekannte Alteration der Erythrocyten vorliege,* wobei es auch noch unbekannt ist, ob *diese Alteration mit hämolytischen Vergängen etwas Gemeinsames hat.*

Dass ein solcher Zweifel in Bezug auf die Identität der gedachten Alteration der Erythrocyten mit Hämolyse berechtigt ist, geht wohl recht deutlich daraus hervor, dass Chauffard und

Vincent, Chauffard und Troisier, sowie v. d. Bergh Fälle beobachtet haben, in denen bei *kaum angedeuteter Resistenzverminderung* » sich Hämolysine im Blutserum nachweisen liessen und ausserdem *Hämoglobinurie* bestand.

Anderseits ist es auch sehr auffallend, warum beim hämolytischen Icterus in der Regel keine Hämoglobinurie und keine Hämoglobinämie auftreten — auch nicht in den Fällen, wo die « Resistenzverminderung » eine sehr bedeutende ist, ebensowenig wie zu Zeiten der Krise, wo die hämolytischen Vorgänge ihren Höhepunkt erreichen sollen.

Aber abgesehen von alldem spricht schon gegen die generelle Bedeutung der « Resistenzverminderung » die Tatsache, dass in einer beträchtlichen Anzahl der Fälle mit hämolytischem Icterus *überhaupt keine Resistenzverminderung nachzuweisen ist,* wie ich es oben bereits erwähnt habe. In dieser Hinsicht besonders interessant ist ferner die experimentelle Beobachtung von Isaak, dass sich mit gewissen Blutgiften, die sogar eine *Resistenzvermehrung* der Erythrocyten bedingen, Icterus mit Urobilinurie, ohne Gallenfarbstoffausscheidung im Urin hervorrufen lässt.

Schliesslich spricht gegen die primäre Bedeutung der « Resistenzverminderung », und zwar sehr entschieden, die Tatsache, dass nach Milzextirpationen beim erworbenen hämolytischen Icterus sichere Fälle von Heilungen beobachtet wurden, *ohne dass dabei die Resistenz nach der Operation erhöht wurde* (Biazi, Roth).

Ich möchte nun noch den Umstand kurz erwähnen, dass es auch andere Krankheiten gibt, wie z. B. der Bronzediabetes, bei dem ebenso wie bei hämolytischer Anämie, eine « Resistenzverminderung » besteht, ohne aber irgend ein Symptom zu bedingen, die wir beim hämolytischen Icterus als charakteristisch betrachten.

Wir haben also gesehen, dass weder die Annahme eines Hämolysins im Blute, noch die einer primären Alteration der Erythrocyten, namentlich in Form der Resistenzverminderung, zur Erklärung des konstanten abnormen Verlustes der Erythrocyten beim hämolytischen Icterus aufrechterhalten werden kann.

Von den oben aufgestellten drei Möglichkeiten bleibt also nur noch die eine, und zwar die Annahme der primären Bedeutung der

Milz, entweder im Sinne einer vermehrten lokalen hämolytischen Tätigkeit der Milz, die ja schon normalerweise die Zerstörung der « abgenutzten » roten Blutkörperchen besorgt oder im Sinne einer Produktion blutschädigender Stoffe durch die Milz, die dann die Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen hervorruft.

Diese Annahme einer primären Bedeutung der Milz liegt ja sehr nahe, weil die Milz doch das einzige klinisch stärker veränderte Organ bei unseren Kranken ist. Es scheinen auch viele beachtenswerte Momente für diese Annahme zu sprechen.

Zunächst möchte ich auf die Erfolge der Splenectomien betonend hinweisen, die ja nur auf diese Weise verständlich werden können und uns sehr rätselhaft erscheinen würden, wollten wir bei der Annahme primärer Blutveränderung stehen bleiben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde sprechen viel eher für die primäre Bedeutung der Milz als für die andere Möglichkeit.

Das Auffallendste und Konstanteste in den pathologisch-anatomischen Befunden der Milz ist ja der überwiegende Blutreichtum der Interstitien oder Billroth'schen Stränge gegenüber den venösen Sinus; das weist auf eine wesentlich verlangsamte Blutzirkulation der Milz hin, denn in den Interstitien, in die sich das Blut ergiesst, sind weder richtige Wandungen, die es aufnehmen können, noch kontraktile Zellen, um es zusammenzupressen, geschweige denn ein besonderer elastischer Apparat. In den venösen Sinus haben sich die Stabzellen in kurze ovale Gebilde verwandelt, die die Fähigkeit, sich zu kontrahieren wohl verloren haben dürften (Guizzetti). *Diese Blutstase muss auf jeden Fall die Zerstörung der roten Blutkörperchen begünstigen*, wenn auch wohl die beschränkende Tatsache berücksichtigt werden muss, dass die Phagocytose manchmal gerade in den blutarmen Sinus überwiegt.

Sehr beachtenswert scheint mir auch der Umstand zu sein, dass die *roten Blutkörperchen beim hämolytischen Icterus nur in der Milz zerstört werden* und nicht auch ausserhalb derselben, wie es wohl zu erwarten wäre im Falle einer primären Widerstandsunfähigkeit der Blutkörperchen. Den Hauptbeweis dafür sehen wir in der blutgestauten Splenomegalie, die bei jeder Krankheitszunahme wesentlich zunimmt, besonders aber in der Verteilung des Blutpigmentes, das, in den Milzsinus erscheinend, sich

auf die Milzvenen fortsetzt, um in den Leberläppchen in grosser Fülle wieder aufzutauchen. Im ganzen Körper, einschliesslich der Nieren, fehlt, wenigstens in einigen Fällen, das Blutpigment völlig (Guizzetti).

Als Stütze unserer Annahme könnte noch vielleicht der Nachweis dienen, dass bei eventuellen anderen Krankheiten, wo Veränderungen des Blutes sicher nicht die primäre Ursache der Krankheit sind, sondern vielmehr die Milz das primäre Agens darstellt, ein dem hämolytischen Icterus analoger Symptomenkomplex gelegentlich beobachtet wird und also möglich ist.

Der Morbus Banti und die Anaemia splenica scheinen da in Betracht zu kommen.

Manche Momente scheinen aber gegen unsere Annahme zu sprechen; wir wollen sehen, inwiefern sie berechtigt sind.

Vor allem sind da die angeblichen Fälle *ohne Milztumor* zu erwähnen. Diese Fälle sind in der Literatur nur in sehr kleiner Anzahl zu finden und es ist besonders interessant, dass sie meines Wissens nur in der *alten* Literatur zu finden sind, wo die Begriffe des hämolytischen Icterus noch recht unklar waren und wo diagnostische Irrtümer natürlich sehr leicht entstehen konnten. In der Krannhals'schen Zusammensetzung der 26 älteren Fälle finden wir nur 2 mit der Angabe des fehlenden Milztumors. Beide Fälle sind von Gilbert. In dem einen steht die Angabe « kongenital » mit zwei Fragezeichen da; Angaben über die typischen Anfälle fehlen; *Hautjucken, kein Urobilin im Harn;* wir sehen also, dass dieser Fall *kaum* als sicherer zu bezeichnen ist. Der zweite Fall scheint eher zum kongenitalen hämolytischen Icterus zu gehören, obwohl die Angabe über die beträchtich vergrösserte Leber und geringe Urobilinmengen im Harn recht atypisch sind. Auch im Falle Vidal's sind die Symptome sehr atypisch; Stuhl entfärbt, Erythrocyten vergrössert, Allgemeinzustand vorzüglich.

Wenn aber auch angenommen wird, dass es sich namentlich in diesen letzteren zwei Fällen um einen sicheren hämolytischen Icterus handelt, so scheint mir das doch nicht ganz gegen unsere Theorie zu sprechen. Wir haben ja gesehen, dass alle Symptome beim hämolytischen Icterus in Bezug auf ihre Intensität höchst variabel sein können. Da ist es wohl möglich, dass der Milztumor zu klein war, um mit den üblichen Methoden nachgewiesen

werden zu können. Im Falle Vidal's spricht dafür das vorzügliche Allgemeinbefinden des Patienten. Oder aber man dürfte vielleicht daran denken, dass im höheren Alter gewisse zirrhotische Erscheinungen im Milztumor entstehen und ihn verkleinern. Dafür spräche dann das Alter im zweiten Falle von Gilbert (über 50 Jahre alt). Wollten wir den Ausnahmefällen das letzte entscheidende Wort überlassen, so kämen wir überhaupt in die grösste Verlegenheit: wir dürften dann weder die Blutveränderungen, noch die Milz für primär annehmen! Jedenfalls sind aber diese Ausnahmen in Bezug auf die Blutveränderungen bedeutend zahlreicher und eindeutiger als die in Bezug auf den Milztumor.

Auf Grund dieser Ausführungen scheint es mir sehr wahrscheinlich zu sein, dass *die Milz und nicht die Blutveränderung das Primäre in der Pathogenese des hämolytischen Icterus ist.* Die Frage, ob eine lokale gesteigerte hämolytische Tätigkeit der Milz oder eine Produktion blutschädigender Stoffe vorliege, lasse ich dahingestellt.

Wie wären nun von diesem Gesichtspunkte aus die Kardinalsymptome des hämolytischen Icterus zu erklären?

Die Anämie lässt sich hier ohne weiteres erklären, ebenso wie die Variabilität der Anämie und die „hämolytischen Krisen“, die meist von einer Exacerbation der Milzschwellung begleitet sind. Schwieriger zu erklären ist das scheinbar ganz eigenartige Blutbild. Bei genauerer Prüfung finden wir aber, dass dem nicht so ist.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die „*Résistenz*“ der Erythrozyten von den Milzveränderungen abhängig ist, dafür sprechen die Erfahrungen der experimentellen und operativen Splenektomien.

Die *Polychromatophilie* beruht bekanntlich wenigstens zum Teil auf das Auftreten junger und embryonaler Zellen, da man im Knochenmark und im embryonalen Blute stets polychromatische Zellen findet. Ihr Erscheinen im Blute wäre hiernach wenigstens zum Teil dem Erscheinen der *kernhaltigen roten Blutkörperchen* analog.

Die Zellen mit körnig-fädiger Substanz (*hématies granuleuses* der französischen Autoren), die sich auch bei vielen anderen, mit starker Anämie einhergehenden Erkrankungen finden, sind am wahrscheinlichsten nur als Zeichen besonders starker Blutregeneration aufzufassen; sie stehen in enger Beziehung zur Polychroma-

tophilie. Vielleicht ist auch die Erscheinung der Resistenzverminderung nur die Eigenschaft dieser Erythrocyten (vgl. bei Isaak).

Die am meisten eigenartig erscheinenden hämolytischen Befunde *scheinen schliesslich alle nur die Zeichen der stetigen Neubildung des Blutes und des Uebergewichtes junger Elemente zu sein.* Sehr merkwürdig ist es nun, dass diese Eigenschaften des Blutes manchmal dem Grade der Anämie durchaus nicht entsprechen, indem sie sehr stark ausgesprochen auch in Fällen auftreten, wo die Anämie ziemlich unbedeutend ist. Am einfachsten wäre es wohl, diese Erscheinung als ein Zeichen *übermässiger Regeneration bestimmter Blutelemente* beim *hämolytischen Icterus* aufzufassen, um so mehr als diese Annahme aus allgemein-pathologischen Rücksichten hier sehr naheliegend ist.

Ein anderes kardinales Symptom der uns hier interessierenden Krankheit ist der *Icterus,* dessen Entstehung zu erklären Schwierigkeiten macht.

Es ist ohne weiteres klar, dass hier eine ganz besonders charakteristische Form des Icterus vorliegt: starke Gallenfärbung der Stuhlgänge, keine Ausscheidung von Gallenfarbstoff im Urin, wohl aber Urobilinurie; keine Bradykardie, kein Hautjucken usw.

Auf Grund all dieser Besonderheiten und vor allem des Umstandes, dass bei den meisten bisherigen Obduktionen keine Veränderungen in der Leber gefunden worden sind, hat die Vidal'sche Schule, trotz der Ergebnisse der klassischen Untersuchungen Naunyn's und Minkowski's den schon tot geglaubten Begriff des hämatogenen Icterus wieder zum neuen Leben erweckt; sie nehmen an, dass die wenig widerstandsfähigen Erythrocyten in der Blutbahn zugrunde gehen und dass dort aus dem freikommenden Hämoglobin Gallenfarbstoff entsteht. Demnach sollen also im Blute nur Gallenpigmente zirkulieren und nicht die Gallensäuren, deshalb sollen beim hämolytischen Icterus auch die allgemeinen Symptome der Gelbsucht fehlen. Zur Stütze dieser Ansicht der extrahepatischen Entstehung des Gallenfarbstoffes wird von Widal, Fiessinger und anderen auf die schon lange und zwar seit Virchow's und Latschenberger's Experimenten bekannte, neuerdings von Widal und Bénard u. a. als biligénie locale oder lokaler hämolytischer Icterus beschriebene Ent-

stehung von Biliverdin in Hämatomen und Blutextravasaten besonders hingewiesen.

In diesen Fällen handelte es sich aber nicht um zirkulierendes, sondern um verändertes, dem Kreislauf entzogenes Blut, und zwar um ganz kleine Mengen des Farbstoffes. Bei diesen Umständen scheint ein solcher Analogienschluss nicht ohne weiteres erlaubt zu sein.

Widal hat zur weiteren Stütze seiner Ansicht auch experimentelle Befunde herangezogen und auf die Analogie zwischen der Toluylenvergiftung beim Hunde und menschlichen hämolytischen Icterus hingewiesen, aber nach den Untersuchungen von Gilbert und Chabral tritt bei den Versuchstieren die *Resistenzverminderung der Erythrocyten später* als der Icterus auf! Abgesehen davon scheint es fraglich zu sein, ob gerade die Heranziehung derartiger akut verlaufenden Vergiftungen zur Lösung des Problems geeignet ist.* Der Satz Krehls, «dass Icterus nie ohne Vermittlung der Leber eintritt», scheint jedenfalls zurzeit noch unerschüttert festzustehen.

Der Icterus bei der uns interessierenden Krankheit ist also hepatogenen Ursprungs.

Wie man sich nun die Vorgänge in der Leber zu denken hat, darüber lässt sich nichts Sicheres sagen. Die meisten Sektionsbefunde sprechen gegen einen pleiochromen Icterus in gewöhnlichem Sinne. Nach Isaak soll aber gerade die Dissotiation des Icterus sich im Sinne des Minkowski-Liebermeister'schen akatektischen Icterus als abweichende Sekretionsrichtung der Galle deuten lassen.

Nach Gilbert, Lereboullet und Herrscher finden sich schon normalerweise im Blute gleiche Mengen von Gallenpigment;** daraus ziehen diese Autoren den Schluss, dass auch ohne Leberfunktionsstörungen stets ein wenig Galle in die Lebergefässe gelangt, bei vermehrtem Blutzerfall könnte dann dieser Vorgang leicht eine Steigerung erfahren.

Kurz erwähnen möchte ich noch eine andere Theorie von Ignatowski, der eine *funktionelle Schwäche der Leber* (mangelhafte

*) Näheres über diese Frage bei Isaac, Schmidt's Jahrb., Bd. 310, 1911.

**) *Pel* bestreitet es in Anbetracht der Mängel der benutzten Hayemschen Methode.

Ausscheidung von Lävulose) bei den Kranken mit hämolytischem Icterus nachgewiesen hat und auf Grund dessen die Meinung vertritt, dass das Urobilin von der funktionell schwachen Leber nicht zerstört wird, sondern im Körper zirkuliert und in der Haut abgelagert wird.

Guizzetti ist auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes in einem seiner Fälle der Meinung, dass die Ursache in der biliaren Pleiochromie liege und dass es sich also um einen hepatogenen pleiochromen Icterus handle.

Es scheint mir auf Grund der Versuche Ignatowski's und der Tatsache des Bestehens einer Urobilinurie, die in unseren Fällen nur durch eine Leberinsuffizienz (Hildebrandt) erklärt werden kann, festzustehen, dass beim *hämolytischen Icterus eine Funktionsschwäche der Leber besteht.* Auf Grund dessen scheint mir die Annahme höchst wahrscheinlich zu sein, dass es sich hier um einen *hepatogenen pleiochromen Icterus handle,* der in Anbetracht des Fehlens der Gallensäuren im Blutserum und eo ipso der allgemeinen Icteruserscheinungen hier eigentlich nur der allein mögliche ist.

Die Tatsache, dass die pathologisch-anatomischen Befunde keine gröberen Veränderungen der Leber aufweisen, muss in Anbetracht der klinisch nachgewiesenen funktionellen Leberschwäche dadurch erklärt werden, dass wir mangels geeigneter Untersuchungsmethoden zurzeit noch nicht im Stande sind, feinere anatomische Veränderungen der Leber nachzuweisen.

Besonders merkwürdig und interessant in pathologisch-physiologischer Hinsicht ist bei diesem Icterus ferner die Tatsache, dass trotz erheblicher Vermehrung der Gallenfarbstoffe im Blutserum, dieselben im Urin fehlen, wobei dann der Harn eine deutliche Vermehrung des Urobilingehaltes aufweist, das Blutserum aber seinerseits — nach Roth und Herzfeld — wieder gar keine Urobilinreaktion zeigt. Gilbert und Herrscher u. a. wollen es durch die Annahme erklären, dass die Niere das Bilirubin in Urobilin verwandelt. Die neuen Lehren über die Entstehung des Urobilins sprechen aber absolut dagegen.

Nach Roth soll es am wahrscheinlichsten sein, dass dieser merkwürdige Befund mit dem Fehlen der Gallensäuren im Blutserum zusammenhängt, sei es, dass deswegen überhaupt keine

Gallenfarbstoffe im Urin gelöst gehalten werden können, sei es, dass die Nieren überhaupt zuerst durch die Gallensäuren geschädigt sein müssen (Zylindrurie), damit Bilirubin ausgeschieden werden kann.

Pel hält es für wahrscheinlich, dass vielleicht die Intensität der Bilirubinämie hier in Betracht gezogen werden muss, z. B in dem Sinne, dass die Nieren erst bei einem gewissen minimalen Bilirubingehalte des Blutes anfangen, Gallenfarbstoff auszuscheiden.

Aus der physiologischen Chemie soll ein derartiges Beispiel bekannt sein: beim Pferde ist im Serum regelmässig Gallenfarbstoff nachweisbar, im Harne aber nicht. Pel hat bei verschiedenen Kranken zu gleicher Zeit Blutserum und Harn auf Gallenfarbstoffe untersucht und ist in völliger Uebereinstimmung mit den von Quincke, Hammel, Bouma, Posselt und Syllabe gemachten Erfahrungen zu dem Schluss gekommen, dass Bilirubinämie bestehen kann ohne zu Bilirubinurie zu führen. Ich möchte noch bemerken, dass dieselbe Inkongurenz zwischen Serum und Harn auch bei leichtem katarrhalischem oder anderwertigem Icterus vorliegt (Bronzediabetes, Zirrhosis Laenneck, Kardiale Leberzirrhose).

Die Frage, ob hier noch andere speziell zu dieser Krankheit gehörigen Momente eine Rolle spielen, muss dahingestellt gelassen werden. Es fehlt uns dazu eine zuverlässige Methode zur quantitativen Gallenfarbstoffbestimmung.

Es ist noch schliesslich die Möglichkeit zu beachten, auf die Lichtwitz hingewiesen hat. Nach Lichtwitz ist der fragliche Farbstoff, der da im Blutserum gefunden wird, vielleicht gar kein Bilirubin, sondern ein anderes verwandtes Hämoglobinderivat. Denn die üblichen klinischen Reaktionen für Bilirubin charakterisieren chemisch wahrscheinlich nicht eindeutig *einen* Körper, sondern können sehr wohl Gruppenreaktionen sein. Ich möchte aber dazu bemerken, dass es dabei doch schliesslich auf dasselbe hinauskommt: die Frage wäre dann nur so zu formulieren: warum fallen beim hämolytischen Icterus bestimmte Gruppenreaktionen von Gallenfarbstoffen (oder Hämoglobinderivaten) positiv aus, während sie im Harn negativ sind?

Auf Grund dieser Ueberlegungen können wir etwa folgendes schematische Bild des ganzen Symptomenkomplexes beim hämolytischen Icterus aufstellen:

Primäre kongenitale oder erworbene Erkrankung der Milz entweder in Form einer lokalen hämolytischen Hyperfunktion oder in Form der Produktion blutschädigender Stoffe. Infolge der dadurch verursachten dauernden abnormen Zerstörung roter Blutkörperchen entsteht eine dauernde Regeneration mit vorwiegender Erythropoese. Als Zeichen dieser dauernden Erythropoese, die auch übermässig sein kann, haben wir das eigenartige Blutbild des hämolytischen Icterus vor uns. Je nach der Intensität der Regeneration haben wir die verschiedensten Grade der Anämie vor uns; die Regeneration kann die Erythrocytenzerstörung auch vollständig kompensieren, und es besteht gar keine Anämie; sie kann auch überwiegen und eine Polycythämie verursachen, wie z. B. in dem Falle von Mosse. Als Folge der dauernd vermehrten Erythrocytenzerstörung in der Milz (und Ueberwandern des Pigmentes durch die Venen in die Leber) entsteht eine funktionelle Schwäche (relative Insuffizienz) der Leber und ein hepatogener pleiochromer (acholurischer) Icterus. Bei Exacerbationen der Milzerkrankung, welche sich durch akute hochgradige Schwellung der Milz äussern, nimmt die Anämie und der Icterus an Intensität entsprechend zu; mit der Besserung der Milzsymptome (Abschwellung) kehren die Erscheinungen und namentlich die Anämie überraschend schnell zu ihrer Norm zurück (Krisen).

Von anderen ähnlichen Krankheiten, bei denen die Milz auch der Primus locus morbi ist (Banti, Anaemia splenica u. a.), lässt sich der hämolytische Icterus zurzeit pathogenetisch nur schlecht abgrenzen. Ein wesentlicher Unterschied scheint zu bestehen, indem bei den anderen die Krankheit der Milz sich in Bildung bestimmter Agentien äussert (Morbus Banti), die auf gewisse Organe einwirken (Leber), während beim hämolytischen Icterus entweder nur eine Störung der lokal-hämolytischen Funktion der Milz oder Bildung *spezifischer* blutschädigender Stoffe, die auf andere Organe nicht einwirken, stattfindet.

Zum Schluss sei mir zur Nomenklatur noch eine kurze Bemerkung gestattet.

Der Name «Icterus haemolyticus», der von französischen Autoren stammt, scheint nicht ganz zweckmässig zu sein, da er nur ein Symptom der Krankheit bezeichnet, welches sogar nicht konstant ist, vor allem aber Missverständnisse in Bezug auf die Pathogenese hervorrufen kann.

Die Bezeichnung «Anaemia hæmolytica», die v. Stejskal und Roth vorschlagen, scheint mir aus denselben Gründen ebensowenig zweckmässig zu sein, um so mehr als Fälle ohne Anämie oder sogar mit Polycytämie vorkommen. Die von den älteren Autoren als Bezeichnung gebrauchte Aufzählung der Symptome (z. B. kongenitaler bzw. erworbener acholurischer Icterus mit chronischer Splenomegalie) wäre zwar wohl am richtigsten, aber zu lang. Ausserdem fehlt immer noch irgend ein kardinales Symptom, z. B. die Anämie und die beständige Blutregeneration.

Solange die Pathogenese hypothetisch bleibt, wird sich wohl bei diesen Umständen kaum ein richtiger bezeichnender Name finden lassen. Als ein guter Notbehelf wäre es wohl bei diesen Umständen, die Krankheit mit den Namen der Forscher zu bezeichnen, die sich bei ihr am meisten verdient gemacht haben. Vielleicht: Morbus Minkowski-Chauffard.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind, kurz zusammengefasst, etwa folgende:

Der sogenannte «Icterus haemolyticus» *ist eine Krankheit sui generis,* da sie höchst wahrscheinlich auf einer primären spezifischen Veränderung der Milz beruht.

Sie besteht — der Aetiologie nach — aus zwei Formen: der kongenitalen und erworbenen, *die sich nicht prinzipiell voneinander unterscheiden.*

Zur sicheren Erkennung der Krankheit ist unter Rücksichtnahme auf *alle* Symptome und den *Verlauf* der Krankheit besonders auf gewisse Eigentümlichkeiten des Blutes zu achten, die oft dem Grade der Anämie nicht entsprechen.

Die «*Resistenz*» der Erythrocyten in sogenannten hypotonischen Kochsalzlösungen ist ein wertvolles Symptom, aber keine Conditio sine qua non für die Diagnose des Leidens.

Ich erlaube mir, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Staehelin* meinen Dank für die liebenswürdige Uebernahme des Referates dieser Arbeit, die ich nach dem Kriegsausbruche in Basel abschliessen musste, auszusprechen.

Literatur.

Aschenheim, Münch. med. W., Bd. LVII. 1910, p. 24.
Banti, Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, B. 24, 1898.
— Splenomegalia haemolytica. Sem. méd. 1912, Nr. 23, p. 265.
Benjamin und *Sluka*, Berl. klin. W., XLIV, 1907, p. 37.
v. d. Bergh, Negerl. Tijdschrift voor Geneeskunde, 1911, p. 81—93; Ref. im Centralblatt für inn. Med. 1911, p. 95.
Bénech et *Satrazès*, Ictère hémolitique etc. Gaz. hebd. des Soc. méd. de Bordeaux, oct. 3, 1909.
Bettmann, Münch. med. W. 1900, p. 791.
Blum, (Demonstration) Referat in Münch. med. W. 1909, p. 1103.
Chalier, Thèse de Lyon, 1909.
Chauffard, Soc. méd. des hôp. de Paris, 30. X. 1908 (ref. Sem. méd. 1908).
— Le Moine méd., 1907, No. 3.
— » » » 1908, » 49.
— Pathogénie de l'Ictère hémolytique congénit. Annales de Médecine, janvier 1914, No. 1.
— et *Fiessinger*, Compte rendu de la Soc. de Biol., 1907, p. 672.
Chauffard et *Troisier*, Soc. méd. des hôp., 10. VII. 1908 (ref. Sem. méd. 1908, No. 29).
Eppinger, Urobilin. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 78.
Fiessinger und *Abrami*, Ref. Münch. med. W. 1909, p. 1750.
Fischer, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Hoppe-Seyler's Zeitschrift, Bd. 73.
Fischler, Das Urobilin etc., Habilitationsschr., Heidelberg 1906.
Fleckseder, (Demonstration) Ref. Münch. med. Kl. 1910, p. 938.
Gilbert, *Costaigne* u. *Lereboullett*, Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, Heft 27, 2. Aug. 1900.
Gravitz, Klin. Pathologie des Blutes, Leipzig 1911.
Guizzetti, Ziegler's Beiträge z. pathol. Anatomie u. allg. Path., 1912, Bd. 52, Heft 1.
Hamburger, Osmotischer Druck u. Jonenlehre. Wiesbaden 1912.
Heyler, (Demonstration) Ref. Münch. med. W. 1910, p. 2729.
Herz, Fol. haematol., Th. I, p. 419, 1910.
Hynek, Ref. Schmidt's Jahrb. 1907, p. 160, 294.
Ignatowski, II. Congr. russischer Therapeuten, Petersburg 1910; Autoref. in Schmidt's Jahrb., Bd. 310, 1911, p. 183.
Isaac, Schmidt's Jahrb. der gesamten Medizin, Bd. 310, Heft 2, 1911.

Klemperer und *Mühsam,* Deutsche med. W. 1909, p. 1017.
v. Krannhals, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 81, 1904.
Lichtwitz, (Demonstration) Ref. in Deutsch. med. Wochenschr. 1909, p. 627.
— Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 106, 1912.
Lommel, Ueber die sog. « Bantische Krankheit » u. d. hämolyt. Icterus. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 109, 1912.
Luce, Med. Kl., 1910.
Micheli, Unmittelbare Effekte d. Splenectomie etc. Wiener kl. W. 1911, Nr. 36.
Minkowski, Verhandlungen d. Kongr. f. inn. Medizin, Wiesbaden 1900.
Mosse, Berl. klin. W. 1912, Nr. 38.
— » » » 1913, » 45.
Môuesset, Chalier und *Nové Josserand,* Ref. in Berl. klin. W. 1912, Nr. 9.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1912.
Paris et *Girroux,* Etude anatomo-pathologique, etc. Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, vol. III, p. 668.
Pel, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 106, 1912.
Peyton Rous, The resistance to a specifie haemolysin of hum erythrocytes in nealth and digease. Ref. by Isaac, Schmidt's Jahrb., Bd. 310.
Pfuhl, Ueber die Natur der Substanzia granulofilamentosa usw. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 78, 1.—2. Heft, 1913.
Pick, Ueber hereditären Icterus. Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 17.
Roth, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 106, 1912.
Rywosch, Vergl. Unters. über die Resistenz der Erythrocyten etc. Arch. f. Physiologie 116, 1907.
Sabrazès, Fol. haemat., Bd. IX, Heft 1.
Senator, Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung, 1904.
v. Stejskal, Wiener kl. W. 1909, Nr. 19, p. 661.
v. Strümpel, Ref. in Münch. med. W. 1911, p. 485.
Widal, Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Semaine méd., XXVII, p. 586, 1907.
— (Ueber einen Fall ohne Milztumor.) Ref. in Vereinsbeilage der Deutsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 1, p. 7.
— *Abrami* et *Brulé,* Soc. méd. des hôp., 9. VII, 1909.